



Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering – 17 november 2016

Het rationeel gebruik van de GLP-1 receptoragonisten bij type 2- diabetes



Juryrapport

Volledige (lange) tekst

Promotor

Mevrouw M. DE BLOCK, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vicevoorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS

Leden: J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, H. DUBOIS, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, P. LACOR, M. MOURAD, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, J. STOKX, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter: GUY HANS

Secretaris: HERMAN BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: CHANTAL MATHIEU, MARTIN BUYSSCHAERT

Vertegenwoordiger bibliografiegroep: BÉRENGÈRE COUNESON, GRIET GOESAERT, NATASJA MORTIER

Voorzitter van de jury: IVAN LEUNCKENS

Leden CEG: FRANCIS HELLER, KRIS VAN HAECHT

RIZIV: PIERRE CHEVALIER

Bibliografiegroep

Vzw Farmaka asbl (sprekers tijdens de consensusvergadering: G. GOESAERT, N. MORTIER, P. VAN CROMBRUGGE, M. VANHAEVERBEEK)

Deskundigen (sprekers)

M. BUYSSCHAERT, I. COLIN, G. GODERIS, C. MATHIEU, F. NOBELS, A. SCHEEN, M. VAN DE CASTEELE, L. VAN GAAL

Praktische voorbereiding

H. BEYERS, Beheerseenheid Farmaceutisch Beleid, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

17 november 2016

Het rationeel gebruik van de GLP-1 receptoragonisten bij type 2-diabetes

Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door vzw Farmaka asbl), de teksten van de deskundigen en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: Thema's - Zorgkwaliteit – Geneesmiddelen - Consensusvergaderingen: <http://www.riziv.fgov.be/nl/themas/zorgkwaliteit/geneesmiddelen/Paginas/default.aspx>). Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers van de artsen

Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
Thibault Richard (specialist) Vicevoorzitter
Jos Tits (specialist)
Marie-Anne van Bogaert (huisarts)
Ann Verhaegen (specialist)
Catherine Veys (huisarts)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

Bernard Debbaut
Anne Vergison

Vertegenwoordigers van de apothekers

Daniel Duh
Magali Van Steenkiste

Vertegenwoordigers van de paramedici

Dominique Antoine
Nadine Van Campenhout

Vertegenwoordigers van het publiek

Stijn Deceukelier
Nicole Pirotte

Logistieke ondersteuning tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Inhoudstafel

LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN	1
INLEIDING	3
i.1. Methodologie van de consensusvergadering	5
i.2. GRADE	6
i.3. Overzicht van de vragen.....	7
i.4. Definities	8
i.5. Overzicht van de specialiteiten	10
i.6. Voorafgaande opmerkingen van de jury.....	11
i.7. Literatuurstudie: kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep	12
<i>i.7.1. Richtlijnen</i>	<i>12</i>
<i>i.7.2. Populaties</i>	<i>12</i>
i.7.2.1. Subgroep – leeftijd.....	12
i.7.2.2. Subgroep – gewicht	13
i.7.2.3. Subgroep – hoog cardiovasculair risico	13
i.7.2.4. Subgroep - nierinsufficiëntie.....	13
i.7.2.5. Subgroep – duur van de diabetes.....	13
<i>i.7.3. Studieduur.....</i>	<i>13</i>
<i>i.7.4. Eindpunten.....</i>	<i>14</i>
i.7.4.1. Werkzaamheid.....	14
i.7.4.2. Veiligheid	14
i.7.4.3. Zeldzame ongewenste effecten.....	14
<i>i.7.5. Methodologische problemen – studiekwaliteit</i>	<i>14</i>
<i>i.7.6. GRADE.....</i>	<i>15</i>
<i>i.7.7. Statistisch significant versus klinisch relevant</i>	<i>15</i>
<i>i.7.8. Een woordje uitleg over enkele methodologische problemen.....</i>	<i>16</i>
i.7.8.1. Primair eindpunt – secundair eindpunt.....	16
i.7.8.2. Number needed to treat.....	16
i.7.8.3. Non-inferioriteitsstudies.....	16
i.7.8.4. Ontbrekende waarden in non-inferioriteitsstudies.....	17
i.8. Cijfers over de terugbetaling van GLP-1 receptoragonisten in de ambulante zorg (Van de Castele 2016).....	18
<i>i.8.1. Inleiding</i>	<i>18</i>
<i>i.8.2. Wat is de evolutie van het gebruik van GLP-1 receptoragonisten in België?</i>	<i>18</i>
<i>i.8.3. Hoe verhouden de data over de GLP-1 receptoragonisten zich tot het geheel van de farmacotherapie bij diabetes?.....</i>	<i>19</i>
<i>i.8.4. Hoeveel patiënten met een GLP-1 receptoragonist nemen ook nog insuline?</i>	<i>21</i>
<i>i.8.5. Zijn patiënten met een GLP-1 receptoragonist gevolgd in het zorgtraject type 2-diabetes?</i>	<i>22</i>
<i>i.8.6. Hoe verhoudt het Belgisch gebruik van antidiabetica zich in een Europese vergelijking? ..</i>	<i>23</i>

BESLUITEN25

1. Wat zijn de algemene doelstellingen van een behandeling bij een volwassen patiënt met type 2-diabetes en hoe kunnen deze doelstellingen bereikt worden?.....25

1.1. Welke doelstellingen?.....25

1.1.1. Algemene doelstellingen25

1.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....25

1.1.1.2. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a)25

1.1.2. Glycemie streefwaarden.....26

1.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....26

1.1.2.2. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a, Van Gaal 2016)26

1.1.2.2.1. Scheen26

1.1.2.2.2. Van Gaal27

1.1.3. Niet glycemische doelstellingen27

1.1.3.1. Gewicht27

1.1.3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....27

1.1.3.1.2. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a)27

1.1.3.2. Bloeddruk.....28

1.1.3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....28

1.1.3.2.2. Wat zegt de consensusvergadering van 5 november 2015 - “Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie”28

1.1.3.2.3. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a).....29

1.1.3.3. Lipiden.....29

1.1.3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....29

1.1.3.3.2. Wat zegt de consensusvergadering van 22 mei 2014 - Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen29

1.1.3.3.3. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a).....30

1.1.3.4. Bloedplaatjesaggregatieremmers.....31

1.1.3.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?31

1.1.3.4.2. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a).....31

1.1.3. Wat besluit de jury?32

1.2. Hoe de doelstellingen te bereiken?.....34

1.2.1. Hoe de algemene doelstellingen bereiken?34

1.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....34

1.2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a)34

1.2.2. Hoe de glycemische doelen bereiken?35

1.2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....35

1.2.2.2. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a, Van Gaal 2016)37

1.2.2.2.1. Scheen.....37

1.2.2.2.2. Van Gaal.....38

1.2.3. Hoe de niet glycemische doelen bereiken?38

1.2.3.1. Gewicht38

1.2.3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....38

1.2.3.1.2. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a).....39

1.2.3.2. Bloeddruk.....39

1.2.3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	39
1.2.3.2.2. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a)	39
1.2.3.3. Lipiden	40
1.2.3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	40
1.2.3.3.2. Wat zegt de consensusvergadering van 22 mei 2014 - Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen?	40
1.2.3.3.3. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a).....	41
1.2.4. Wat besluit de jury: hoe de doelstellingen bereiken?	41
2. Moeten de metabole therapeutische doelen (HbA_{1c}, gewicht, bloeddruk, lipidenprofiel) worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt	43
2.1. HbA _{1c}	43
2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	43
2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gaal 2016)	46
2.2. <i>Moet het metabole therapeutische doel HbA_{1c} worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt.</i>	47
2.2.1. Leeftijd en/of frailty (kwetsbaarheid).....	47
2.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	47
2.2.1.2. Wat zegt de deskundige?.....	47
2.2.2. Hoe lang de diabetes al aanwezig is (bèta-celfunctie)	49
2.2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	49
2.2.2.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gaal 2016)	49
2.2.3. De aanwezigheid van comorbiditeiten (cardiovasculaire aandoening, verhoogd cardiovasculair risico,...)	49
2.2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	49
2.2.3.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gaal 2016)	50
2.2.4. Beperkte nierfunctie	50
2.2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	50
2.2.4.2. Wat zegt de consensusvergadering van 27 november 2014 - Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie?.....	50
2.2.4.3. Wat zegt de deskundige? (Van Gaal 2016)	51
2.2.5. Overgewicht.....	51
2.2.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	51
2.2.5.2. Wat zegt de deskundige?.....	51
2.2.6. Wat besluit de jury?	51
2.2.6.1. Algemeen.....	51
2.2.6.2. HbA _{1c}	51
2.3. <i>Moet het metabole therapeutische doel gewicht worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt.</i>	53
2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	53
2.3.2. Wat zegt de deskundige?.....	53
2.3.3. Wat besluit de jury?	53
2.4. <i>Moet het metabole therapeutische doel bloeddruk worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt.</i>	54
2.4.1. Algemeen.....	54

2.4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	54
2.4.1.2. Wat zegt de deskundige?.....	55
2.4.2. Leeftijd en/of frailty.....	55
2.4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	55
2.4.2.2. Wat zegt de consensusvergadering van 5 november 2015 - Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie?	55
2.4.2.3. Wat zegt de deskundige?.....	56
2.4.3. Duur van de diabetes.....	56
2.4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	56
2.4.3.2. Wat zegt de deskundige?.....	56
2.4.4. Comorbiditeiten.....	56
2.4.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	56
2.4.4.2. Wat zegt de deskundige?.....	56
2.4.5. Nierinsufficiëntie	57
2.4.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	57
2.4.5.2. Wat zegt de consensusvergadering van 5 november 2015 - Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie?	57
2.4.5.2. Wat zegt de deskundige?.....	57
2.4.6. Gewicht.....	57
2.4.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	57
2.4.6.2. Wat zegt de deskundige?.....	58
2.4.7. Wat besluit de jury?	58
2.5. <i>Moet het metabole therapeutische doel lipidenprofiel worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt.....</i>	<i>58</i>
2.5.1. Leeftijd en/of frailty (kwetsbaarheid), hoe lang de diabetes al aanwezig is (bèta-celfunctie), de aanwezigheid van comorbiditeiten (cardiovasculaire aandoening, verhoogd cardiovasculair risico,...) en overgewicht	59
2.5.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	59
2.5.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?	59
2.5.1.2. Wat zegt de deskundige?.....	60
2.5.2. Beperkte nierfunctie.....	61
2.5.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	61
2.5.2.2. Wat zegt de deskundige?.....	61
2.5.3. Wat besluit de jury?	62
3. GLP-1 receptoragonisten (albiglutide, dulaglutide, exenatide, exenatide met verlengde afgifte, liraglutide, lixisenatide)	63
3.1. <i>Wat is, in vergelijking met de andere antidiabetica (inclusief de insulines),</i>	<i>63</i>
- <i>zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?.....</i>	<i>63</i>
- <i>zijn effect op het lichaamsgewicht?</i>	<i>63</i>
- <i>zijn effect op de bloeddruk?.....</i>	<i>63</i>
- <i>zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?.....</i>	<i>63</i>
- <i>zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?</i>	<i>63</i>
3.1.1. Albiglutide.....	63
3.1.1.1. Albiglutide: zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?63	63
3.1.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?	63

3.1.1.1.1.1. Monotherapie	63
3.1.1.1.1.2. Combinatietherapie met metformine	64
3.1.1.1.1.3. Combinatietherapie met metformine en sulfonylurea	65
3.1.1.1.1.4. Combinatietherapie met pioglitazon +/- metformine.....	67
3.1.1.1.1.5. Combinatietherapie met 1 of meerdere orale antidiabetica (OAD)	67
3.1.1.1.1.6. Combinatietherapie met basaal insuline	69
3.1.1.1.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016).....	69
3.1.1.1.3. Wat besluit de jury?	69
3.1.1.2. Albiglutide: zijn effect op het lichaamsgewicht?	70
3.1.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	70
3.1.1.2.1.1. Monotherapie	70
3.1.1.2.1.2. Combinatietherapie met metformine	70
3.1.1.2.1.3. Combinatietherapie met metformine en sulfonylurea	70
3.1.1.2.1.4. Combinatietherapie met pioglitazon +/- metformine.....	71
3.1.1.2.1.5. Combinatietherapie met 1 of meerdere orale antidiabetica	71
3.1.1.2.1.5. Combinatietherapie met basaal insuline.....	71
3.1.1.2.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)	72
3.1.1.2.3. Wat besluit de jury?	72
3.1.1.3. Albiglutide: zijn effect op de bloeddruk?.....	72
3.1.1.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	72
3.1.1.3.1.1. Wat zeggen de studies?	72
3.1.1.3.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)	72
3.1.1.3.3. Wat besluit de jury?	73
3.1.1.4. Albiglutide: zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)? 73	
3.1.1.4.1 Wat zegt de literatuurstudie?.....	73
3.1.1.4.2. Wat zegt de deskundige?.....	73
3.1.1.4.3. Wat besluit de jury?	73
3.1.1.5. Albiglutide: zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?.....	73
3.1.1.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	73
3.1.1.5.2. Wat zegt de deskundige? (Goderis 2016).....	74
3.1.1.5.3. Wat besluit de jury?	74
3.1.2. Dulaglutide.....	74
3.1.2.1. Dulaglutide: zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie? 74	
3.1.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?	74
3.1.2.1.1.1. Monotherapie	74
3.1.2.1.1.2. Combinatietherapie met metformine	75
3.1.2.1.1.3. Combinatietherapie met metformine + sulfonylurea	76
3.1.2.1.1.4. Combinatietherapie met metformine + pioglitazon.....	77
3.1.2.1.1.5. Combinatietherapie met sulfonylurea	78
3.1.2.1.1.6. Combinatietherapie met conventionele insulinebehandeling	78
3.1.2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016).....	79
3.1.2.1.3. Wat besluit de jury?	79

3.1.2.2. Dulaglutide: zijn effect op het lichaamsgewicht?	80
3.1.2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?	80
3.1.2.2.1.1. Monotherapie	80
3.1.2.2.1.2. Combinatietherapie met metformine	80
3.1.2.2.1.3. Combinatietherapie met metformine + sulfonyleurea	81
3.1.2.2.1.4. Combinatietherapie met metformine + pioglitazon.....	81
3.1.2.2.1.5. Combinatietherapie met sulfonyleurea	81
3.1.2.2.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)	82
3.1.2.2.3. Wat besluit de jury?	82
3.1.2.3. Dulaglutide: zijn effect op de bloeddruk?	82
3.1.2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?	82
3.1.2.3.1.1. Wat zeggen de studies?	82
3.1.2.3.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)	83
3.1.2.3.3. Wat besluit de jury?	83
3.1.2.4. Dulaglutide: zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)? 83	
3.1.2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?	83
3.1.2.4.2. Wat zegt de deskundige?	83
3.1.2.4.3. Wat besluit de jury?	83
3.1.2.5. Dulaglutide: zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?	84
3.1.2.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?	84
3.1.2.5.2. Wat zegt de deskundige? (Goderis 2016)	84
3.1.2.5.3. Wat besluit de jury?	85
3.1.3. Exenatide (2x/dag)	85
3.1.3.1. Exenatide (2x/dag): zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?	85
3.1.3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?	85
3.1.3.1.1.1. Monotherapie	85
3.1.3.1.1.2. Combinatietherapie met metformine	85
3.1.3.1.1.3. Combinatietherapie met sulfonyleurea	87
3.1.3.1.1.4. Combinatietherapie met metformine of sulfonyleurea of beide	88
3.1.3.1.1.5. Combinatietherapie met metformine + sulfonyleurea	89
3.1.3.1.1.6. Combinatietherapie met metformine en pioglitazon	91
3.1.3.1.1.7. Combinatietherapie met OAD	91
3.1.3.1.1.8. Combinatietherapie met insuline glargine	92
3.1.3.1.1.9. Triple therapie versus sequentiële therapie	93
3.1.3.1.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)	93
3.1.3.1.3. Wat besluit de jury?	93
3.1.3.2. Exenatide (2x/dag): zijn effect op het lichaamsgewicht?	94
3.1.3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?	94
3.1.3.2.1.1. Monotherapie	94
3.1.3.2.1.2. Combinatietherapie met metformine	94
3.1.3.2.1.3. Combinatietherapie met sulfonyleurea	95
3.1.3.2.1.4. Combinatietherapie met metformine of sulfonyleurea of beide	95

3.1.3.2.1.5. Combinatietherapie met metformine + sulfonylurea	96
3.1.3.2.1.6. Combinatietherapie met metformine en pioglitazon	96
3.1.3.2.1.7. Combinatietherapie met oraal antidiabeticum (OAD)	97
3.1.3.2.1.8. Combinatietherapie met insuline glargine	97
3.1.3.2.1.9. Triple therapie versus sequentiële therapie.....	98
3.1.3.2.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016).....	98
3.1.3.2.3. Wat besluit de jury?	98
3.1.3.3. Exenatide (2x/dag): zijn effect op de bloeddruk?.....	98
3.1.3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	98
3.1.3.3.1.1. Wat zeggen de studies?	98
3.1.3.3.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)	98
3.1.3.3.3. Wat besluit de jury?	99
3.1.3.4. Exenatide (2x/dag): zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)? 99	
3.1.3.4.1 Wat zegt de literatuurstudie?.....	99
3.1.3.4.2. Wat zegt de deskundige?.....	99
3.1.3.4.3. Wat besluit de jury?	99
3.1.3.5. Exenatide (2x/dag): zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?.....	99
3.1.3.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	99
3.1.3.5.2. Wat zegt de deskundige? (Goderis 2016).....	101
3.1.3.5.3. Wat besluit de jury?	101
3.1.4. Exenatide met verlengde afgifte (1x/week)	101
3.1.4.1. Exenatide met verlengde afgifte (1x/week): zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?	101
3.1.4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?	101
3.1.4.1.1.1. Monotherapie.....	101
3.1.4.1.1.2. Combinatietherapie met metformine	102
3.1.4.1.1.3. Combinatietherapie met OAD	103
3.1.4.1.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016).....	105
3.1.4.1.3. Wat besluit de jury?	105
3.1.4.2. Exenatide met verlengde afgifte (1x/week): zijn effect op het lichaamsgewicht? 105	
3.1.4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?	105
3.1.4.2.1.1. Monotherapie.....	105
3.1.4.2.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016).....	107
3.1.4.2.3. Wat besluit de jury?	107
3.1.4.3. Exenatide met verlengde afgifte (1x/week): zijn effect op de bloeddruk?	107
3.1.4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	108
3.1.4.3.1.1. Wat zeggen de studies?	108
3.1.4.3.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)	108
3.1.4.3.3. Wat besluit de jury?	108
3.1.4.4. Exenatide met verlengde afgifte (1x/week): zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?.....	108
3.1.4.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	108

3.1.4.4.2. Wat zegt de deskundige?.....	108
3.1.4.4.3. Wat besluit de jury?	108
3.1.4.5. Exenatide met verlengde afgifte (1x/week): zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?	109
3.1.4.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?	109
3.1.4.5.2. Wat zegt de deskundige? (Goderis 2016)	110
3.1.4.5.3. Wat besluit de jury?	110
3.1.5. Liraglutide	110
3.1.5.1. Liraglutide: zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie? 110	
3.1.5.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?	110
3.1.5.1.1.1. Monotherapie	110
3.1.5.1.1.2. Combinatietherapie met metformine	111
3.1.5.1.1.3. Combinatietherapie met sulfonyleurea.....	113
3.1.5.1.1.4. Combinatietherapie met metformine +/- SU	113
3.1.5.1.1.5. Combinatietherapie met OAD	115
3.1.5.1.1.6. Combinatietherapie met insuline	116
3.1.5.1.1.7. Liraglutide versus placebo (bovenop een standaardbehandeling): harde eindpunten116	
3.1.5.1.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016).....	117
3.1.5.1.3. Wat besluit de jury?	117
3.1.5.2. Liraglutide: zijn effect op het lichaamsgewicht?	118
3.1.5.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?	118
3.1.5.2.1.1. Monotherapie	118
3.1.5.2.1.2. Combinatietherapie met metformine	118
3.1.5.2.1.3. Combinatietherapie met sulfonyleurea.....	119
3.1.5.2.1.4. Combinatietherapie met metformine +/- sulfonyleurea.....	120
3.1.5.2.1.5. Combinatietherapie met OAD	120
3.1.5.2.1.6. Combinatietherapie met insuline	121
3.1.5.2.1.7. Liraglutide versus placebo (bovenop een standaardbehandeling): harde eindpunten121	
3.1.5.2.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016).....	121
3.1.5.2.3. Wat besluit de jury?	121
3.1.5.3. Liraglutide: zijn effect op de bloeddruk?	122
3.1.5.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?	122
3.1.5.3.1.1. Klinische studies.....	122
3.1.5.3.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)	122
3.1.5.3.3. Wat besluit de jury?	122
3.1.5.4. Liraglutide: zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?	123
3.1.5.4.1 Wat zegt de literatuurstudie?.....	123
3.1.5.4.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016, Mathieu 2016)	126
3.1.5.4.2.1. Colin	126
3.1.5.4.2.2. Mathieu	126
3.1.5.4.3. Wat besluit de jury?	126

3.1.5.5. Liraglutide: zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?.....	127
3.1.5.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?	127
3.1.5.5.2. Wat zegt de deskundige? (Goderis 2016).....	128
3.1.5.5.3. Wat besluit de jury?	128
3.1.6. Lixisenatide	128
3.1.6.1. Lixisenatide: zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie? 128	
3.1.6.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?	128
3.1.6.1.1.1. Combinatietherapie met metformine	128
3.1.6.1.1.2. Combinatietherapie met pioglitazon.....	129
3.1.6.1.1.3. Combinatietherapie met sulfonylurea met of zonder metformine	130
3.1.6.1.1.4. Combinatietherapie met basaal insuline met of zonder OAD.....	130
3.1.6.1.1.5. Lixisenatide versus placebo (bovenop een standaardbehandeling): harde eindpunten	132
3.1.6.1.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016).....	133
3.1.6.1.3. Wat besluit de jury?	133
3.1.6.2. Lixisenatide: zijn effect op het lichaamsgewicht?	133
3.1.6.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	133
3.1.6.2.1.1. Combinatietherapie met metformine	133
3.1.6.2.1.2. Combinatietherapie met pioglitazon.....	134
3.1.6.2.1.3. Combinatietherapie met sulfonylurea met of zonder metformine	134
3.1.6.2.1.4. Combinatietherapie met basaal insuline met of zonder OAD.....	134
3.1.6.2.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016).....	135
3.1.6.2.3. Wat besluit de jury?	135
3.1.6.3. Lixisenatide: zijn effect op bloeddruk.....	135
3.1.6.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	135
3.1.6.3.1.1. Wat zeggen de studies?	135
3.1.6.3.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)	136
3.1.6.3.3. Wat besluit de jury?	136
3.1.6.4. Lixisenatide: zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)? 136	
3.1.6.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	136
3.1.6.4.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016, Mathieu 2016)	138
3.1.6.4.2.1. Colin	138
3.1.6.4.2.2. Mathieu.....	138
3.1.6.4.3. Wat besluit de jury?	138
3.1.6.5. Lixisenatide: zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?.....	139
3.1.6.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?.....	139
3.1.6.5.2. Wat zegt de deskundige? (Goderis 2016).....	139
3.1.6.5.3. Wat besluit de jury?	139
3.1.7. Algemeen besluit betreffende effect op HbA_{1c}, gewicht, bloeddruk, klinische events (cardiovasculaire events en andere) en de veiligheid van GLP-1 receptoragonisten.....	140
3.1.7.1. Algemeen besluit met betrekking tot effect op HbA _{1c}	140

3.1.7.2. Algemeen besluit van de jury betreffende gewichtsverlies	140
3.1.7.3. Algemeen besluit met betrekking op effect op klinische events (cardiovasculaire events en andere)?	140
3.1.7.4. Algemeen besluit van de jury betreffende het effect op bloeddruk	141
3.1.7.5. Algemeen besluit betreffende de veiligheid van GLP-1 receptoragonisten	141
3.1.7.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?	141
3.1.7.5.1.1. Algemeen	141
3.1.7.5.1.2. Zeldzame ongewenste effecten uit RCT's en observationele studies	142
3.1.7.5.2. Wat zegt de deskundige? (Goderis 2016)	143
3.1.7.5.3. Wat besluit de jury?	145
3.2. <i>Welke rationele combinaties zijn mogelijk met andere antidiabetica?</i>	146
3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?	146
3.2.1.1. Wat is de rol van GLP-1 receptoragonisten?	146
3.2.1.2. Welke combinaties met andere antidiabetica zijn rationeel?	148
3.2.2. Wat zegt de deskundige? (Nobels 2016)	148
3.2.3. Wat besluit de jury?	149
3.3. <i>Voor welke doelpopulatie zijn ze bestemd?</i>	149
3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?	149
3.3.1.1. Speciale groepen – Nierinsufficiëntie	149
3.3.1.2. Speciale groepen – Andere	149
3.3.2. Wat zegt de deskundige? (Mathieu 2016, Nobels 2016, Goderis 2016)	150
3.3.2.1. Mathieu	150
3.3.2.2. Nobels	150
3.3.2.3. Goderis	151
3.3.3. Wat besluit de jury?	151
3.4. <i>Hoe moet de therapeutische doeltreffendheid van deze geneesmiddelen opgevolgd worden?</i>	152
3.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?	152
3.4.2. Wat zegt de deskundige?	152
3.4.3. Wat besluit de jury?	153
4. Wat is de plaats van de verschillende GLP-1 receptoragonisten in een rationele strategie voor de aanpak van type 2-diabetes?	154
4.1. <i>Wat zegt de literatuurstudie?</i>	154
4.2. <i>Wat zegt de deskundige? (Buysschaert 2016, Mathieu 2016, Nobels 2016, Van Gaal 2016)</i>	158
4.2.1. Algemeen	158
4.2.1.1. Nobels	158
4.2.1.2. Mathieu	159
4.2.2. Plaats van de GLP-1 receptoragonisten in het behandelingsalgoritme	159
4.2.2.1. Nobels	159
4.2.2.2. Mathieu	162
4.2.2.3. Buysschaert	163
4.2.2.3.1. Kostprijs	163
4.2.2.3.2. Beschikbaarheid in België	163
4.2.2.4. Van Gaal	164

4.3. Wat besluit de jury?	164
4.3.1. Algemeen.....	164
4.3.2. Plaats van de GLP-1 receptoragonisten in het behandelingsalgoritme	165
4.3.2.1. Monotherapie.....	165
4.3.2.2. Bitherapie	165
4.3.2.3. Tritherapie	166
4.3.2.4. In combinatie met basale insuline	166
4.3.2.5. Associatie bij patiënten met basaal bolus of premix insulines.....	166
4.3.2.6. Opmerkingen van de jury rond het therapeutisch algoritme.....	166
4.3.2.7. Bijkomende opmerkingen van de jury.....	167
BIBLIOGRAFIE	168

Lijst van gebruikte afkortingen

ABD	Arteriële bloeddruk
ACE-remmer	Angiotensineconverterend enzymremmer
ARA	Angiotensinereceptorantagonist
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AUC	Gebied onder de curve (area under the curve)
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BID	Tweemaal per dag
BMI	Body mass index
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CKD	Chronic kidney disease
C _{max}	Hoogst bereikte concentratie
CV	Cardiovasculair
CVA	Cerebrovasculair accident
CVD	Cardiovasculaire aandoening (cardiovascular disease)
DDD	Defined Daily Dose
d	Day (dag)
dL	Deciliter
DM	Diabetes mellitus
DPP-4-inhibitoren	Dipeptidylpeptidase-4-inhibitoren = gliptines
EBM	Evidence Based Medecine
eGFR	Geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (Estimated glomerular filtration rate)
EMA	European Medicines Agency
EXE	Exenatide
FDA	Food and Drug Administration (USA)
g	Gram
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA _{1c}	Hemoglobine A _{1c} (geglyceerd hemoglobine)
HDL	High density lipoproteïnen
HR	Hazard ratio
IE	Internationale eenheid
IGT	Impaired glucose tolerance
ITT	Intention-to-treat analyse
kg	Kilogram
L	Liter
LDL	Low density lipoproteïnen
LOCF	Last observation carried forward
m ²	Vierkante meter
MET	Metformine
mg	Milligram (10 ⁻³ g)
µg	Microgram (10 ⁻⁶ g)
mL	Milliliter (10 ⁻³ L)
mmHg	Millimeter kwikdruk



mmol	Millimol
μmol	Micromol
MMRM	Mixed model for repeated measures
n	Aantal patiënten
NNT	Number needed to treat
OAD	Oraal antidiabeticum (oral antidiabetic drug)
OESO	Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling
PIO	Pioglitazon
QW	Eenmaal per week
RAAS	Renine-angiotensine-aldosteron systeem
RCT	Gerandomiseerde gecontroleerde studie (Randomized controlled trial)
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
SBD	Systolische bloeddruk
SGLT2	Sodium/glucose cotransporter 2
SU	Sulfonylurea
T1D	Type 1-diabetes
T2D	Type 2-diabetes
TC	Totaal cholesterol
Tmax	Tijdstip waarop Cmax bereikt wordt
w	Week
WHO	World Health Organization

Inleiding

Op donderdag 17 november 2016 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationeel gebruik van de GLP-1 receptoragonisten bij type 2-diabetes.

Deze consensusvergadering is de zesendertigste in de reeks.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van deskundigen.

Voorgaande consensusvergaderingen hebben reeds de behandeling van type 2-diabetes aan bod laten komen. Meer bepaald de vergadering van 29 mei 2008 die betrekking had op “het efficiënt gebruik van insulines, in monotherapie en/of in associatie met andere orale antidiabetica, in de behandeling van diabetes”. Op 29 november 2012 had de consensusvergadering betrekking op het volgende onderwerp “medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes in de eerste lijn”. De huidig geplande consensusvergadering van 17 november 2016 zal de hoger beschreven onderwerpen niet meer aansnijden maar zal specifiek handelen over de rationele plaats van de recent geïntroduceerde GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptoragonisten in de behandeling van type 2-diabetes.

Na een opfrissing van de algemene doelstellingen van de behandeling van een volwassen patiënt met type 2-diabetes, zal in tweede instantie een stand van zaken verschaft worden van de huidige wetenschappelijke gegevens omtrent de te hanteren metabole therapeutische doelen, meer bepaald op het vlak van glycemische controle. We zullen, in het kader van een algoritme voor een glycemie-verlagende behandeling, in detail de nodige aanpassingen bespreken die doorgevoerd moeten worden op basis van patiëntenkenmerken zoals leeftijd, duur van diabetes, aanwezigheid van comorbiditeiten, verminderde nierfunctie, overgewicht.

Vervolgens presenteren we de verschillende GLP-1 receptoragonisten die beschikbaar zijn op de Belgische markt, met vermelding van eventuele verschillen in termen van terugbetaling. Daarna zullen we de beschikbare evidentie omtrent de werkzaamheid en veiligheid/tolerantie van deze farmaca bespreken, in vergelijking met andere behandelingen, om aldus beter het potentieel van deze GLP-1 receptoragonisten in een rationele therapeutische strategie voor type 2-diabetes te bepalen.

Tenslotte sluiten we de consensusvergadering af met een analyse van de toekomstperspectieven in dit domein.

Net als de vorige consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, spitst deze consensusvergadering zich vooral toe op de eerstelijnsgezondheidszorg maar deze consensusvergadering richt zich, gezien het onderwerp, ook op de diabetologen om aldus een betere samenwerking tussen de verschillende gezondheidsniveaus tot stand te brengen. De diagnostische evaluaties of opvolging van behandelingen die in een ziekenhuisomgeving moeten worden verricht, zullen derhalve niet aan bod komen.

Bepaalde onderwerpen zullen bewust niet worden aangesneden wegens tijdsgebrek. Bepaalde aspecten zullen dus niet aan bod komen tijdens de voordrachten door de sprekers. Dit is echter niet de beslissing van een individuele spreker maar een beslissing van het organisatiecomité op basis van praktische haalbaarheid van literatuurstudie en programmatie. Tenslotte dient men ook rekening te

houden met het feit dat de literatuurstudie twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten waardoor zeer recente publicaties soms niet opgenomen zijn in het literatuuroverzicht. Dergelijke publicaties kunnen, indien nodig, wel aan bod komen tijdens de voordrachten van de deskundigen (of aangekondigd indien nog niet verschenen op het moment van de consensusvergadering).

i.1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie¹) (nu: HAS - Haute Autorité de Santé).

<http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensusvergaderingen-methodologie.pdf>

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van *Evidence Based Medecine* (EBM).
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 17 november 2016. Een synthesetekst hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5



i.2. GRADE

Niveaus van bewijskracht

A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

C. Low (of very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Graad van aanbeveling

Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

i.3. Overzicht van de vragen

Incretinemimetica = GLP-1-analogen = GLP-1 receptoragonisten

1. Wat zijn de algemene doelstellingen van een behandeling bij een volwassen patiënt met type 2-diabetes en hoe kunnen deze doelstellingen bereikt worden?

2. Moeten de metabole therapeutische doelen (HbA_{1c}, gewicht, bloeddruk, lipidenprofiel) worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt, meer bepaald

- zijn leeftijd en/of frailty (kwetsbaarheid)
- hoe lang de diabetes al aanwezig is (β -celfunctie)
- de aanwezigheid van comorbiditeiten (cardiovasculaire aandoening, verhoogd cardiovasculair risico,...)
- beperkte nierfunctie
- overgewicht?

Nota

De precieze doelstellingen voor elk geneesmiddel afzonderlijk zullen in een andere vraag (meer bepaald vraag 3) worden gepreciseerd.

3. Voor elk van de volgende GLP-1 receptoragonisten:

- albiglutide
- dulaglutide
- exenatide
- exenatide met verlengde afgifte
- liraglutide
- lixisenatide

- wat is, in vergelijking met de andere antidiabetica (inclusief de insulines),

- zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?
- zijn effect op het lichaamsgewicht?
- zijn effect op de bloeddruk?
- zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?
- zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?

- welke rationele combinaties zijn mogelijk met andere antidiabetica?

- voor welke doelpopulatie zijn ze bestemd?

- hoe moet de therapeutische doeltreffendheid van deze geneesmiddelen opgevolgd worden?

4. Wat is de plaats van de verschillende GLP-1 receptoragonisten in een rationele strategie voor de aanpak van type 2-diabetes?

i.4. Definities

Ernstige hypoglykemie

Een 'ernstige hypoglykemie' is een hypoglykemie waarvoor de betrokken patiënt de tussenkomst van derden nodig heeft voor herstel.

Evidenced-Based Medicine

De definitie van Evidence-Based Medicine (EBM) luidt als volgt: “de zorgverlener vult zijn/haar kennis en klinische praktijkervaring aan met wetenschappelijk bewijsmateriaal ('evidence') en houdt rekening met de individuele noden en keuzes van de patiënt.” (Sackett 1996)

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de “populatie at risk”. De “populatie at risk” wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1.000 patiëntjaren.

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen. Voor zwakke prevalenties (<5%) in niet-epidemische situaties kan men de prevalentie schatten door middel van de vergelijking: $P = I \times Dm$, hetzij prevalentie is gelijk aan de incidentie vermenigvuldigd met de gemiddelde duur van de ziekte.

Werkzaamheid, Doeltreffendheid en Doelmatigheid

Werkzaamheid (in het algemeen)

Is de kwaliteit die aangeeft of een interventie het vermogen heeft om de verwachte effecten te produceren. (dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al.; 1996)

Werkzaamheid

Het begrip **“werkzaamheid”** (**“efficacy”**) verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

Doeltreffendheid

Het begrip **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** (**“effectiveness”**) verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De **“doeltreffendheid”** of **“effectiviteit”** van een interventie is over het algemeen lager dan de **“werkzaamheid”** omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de **“efficiëntie”** of **“doelmatigheid”** van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

i.5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

Tabel 1. De GLP-1 receptoragonisten die door de bibliografiegroep worden vergeleken met placebo of met andere antidiabetica die op dit moment op de markt zijn in België (2 mei 2016)

GLP-1 receptoragonist
Albiglutide
Dulaglutide
Exenatide
Exenatide met verlengde afgifte
Lixisenatide
Liraglutide

Tabel 2. Antidiabetica die worden geïncludeerd in het literatuuroverzicht van de bibliografiegroep

Comparator	
Placebo	
Andere antidiabetica	
<ul style="list-style-type: none"> • Metformine 	
<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonylurea 	Glibenclamide Gliclazide Glimepiride Glipizide Gliquidon
<ul style="list-style-type: none"> • Thiazolidinediones 	Pioglitazon
<ul style="list-style-type: none"> • DPP-4 inhibitoren 	Alogliptine Linagliptine Saxagliptine Sitagliptine Vildagliptine
<ul style="list-style-type: none"> • Andere GLP-1 receptoragonisten 	(within-class comparisons)
<ul style="list-style-type: none"> • SGLT2-inhibitoren 	Canagliflozine Empagliflozine
<ul style="list-style-type: none"> • Insuline 	Basaal insuline (insuline NPH, glargine, detemir) of Basaal-bolus insulien of 2-3x/dag (pre)mixed insuline

i.6. Voorafgaande opmerkingen van de jury

Het viel de jury op hoe weinig beschikbare onderzoeken een direct antwoord konden bieden op de gestelde vragen. De onderzoeken met sterke criteria werden namelijk uitgevoerd om te voldoen aan de regulerings-eisen voor registratie bij het EMA of het FDA. Geen enkel gerandomiseerd onderzoek bevatte een poging om te antwoorden op klinisch pertinente vragen, in het bijzonder betreffende de algemene strategie voor de farmaceutische aanpak van type 2-diabetes. Bovendien gaat het bijna uitsluitend om non-inferioriteitsstudies. De jury heeft dus de zware taak te antwoorden op de gestelde vragen zonder te beschikken over concrete bewijzen.

De jury meent dat de antwoorden op de vragen 1 en 2 moeilijk in te lassen zijn in het onderwerp van deze consensusvergadering maar het onderwerp zouden moeten uitmaken van een aparte conferentie.

Met betrekking tot vraag 3 vraagt de jury zich af waarom placebogecontroleerde onderzoeken vermeld worden in het bibliografisch onderzoek. De jury is van mening dat ze referenties bevatten voor vergelijkende onderzoeken, maar dat ze niet gebruikt kunnen worden om op de klinische vraag te antwoorden.

De jury wil opmerken dat de antwoorden op vraag 4 gebaseerd zijn op expertadvies gezien er in de literatuurstudie geen antwoorden te vinden zijn.

De jury betreurt dat de preventie van type 2-diabetes niet werd aangekaart, in het bijzonder de preventie van obesitas, een probleem waarop de overheid al zijn inspanningen zou moeten richten.

Verder werd er ook geen niet-farmaceutische behandeling van type 2-diabetes besproken.

i.7. Literatuurstudie: kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

i.7.1. Richtlijnen

Niet alle van de geselecteerde richtlijnen waren gebaseerd op een formele systematische review van de literatuur. Ze werden geïncludeerd in het rapport van de bibliografiegroep omwille van hun internationaal belang. De Agree scores van de richtlijnen zullen een inschatting weergeven van de 'rigour of development' (= domein 'Methodologie') van elke richtlijn.

Omdat GLP-1 receptoragonisten relatief nieuwe geneesmiddelen zijn, is de informatie over hun werkzaamheid, veiligheid en gebruik niet altijd up-to-date in de geselecteerde richtlijnen. Nieuwe informatie zal immers opduiken na de zoekdatum en publicatiedatum van de richtlijn. Het is belangrijk om dit in het achterhoofd te houden.

In verband met juryvraag 2 over de therapeutische doelen, zocht de bibliografiegroep enkel naar antwoorden in de geselecteerde richtlijnen. Er werd geen verdere literatuurzoektocht uitgevoerd, om de werklast te beperken en om meer volledig te kunnen focussen op de GLP-1 receptoragonisten.

Het is misschien jammer dat richtlijnen over potentieel controversiële onderwerpen (zoals statine-gebruik) niet vergezeld worden van een kritisch overzicht van de literatuur. Voorbije consensusconferenties hebben echter een aantal van de vragen over therapeutische doelstellingen aan bod laten komen. Daarom raadt de bibliografiegroep aan om de volgende juryrapporten te raadplegen:

- Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie (5 november 2015)
- Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen (22 mei 2014)
- Doelmatige medicamenteuze behandeling bij type 2-diabetes in de eerstelijnsgezondheidszorg (29 november 2012).

Deze vindt u op <http://www.inami.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx>

Indien bepaalde aanbevelingen in de huidige geselecteerde richtlijnen verschillen van de aanbevelingen in de voorgaande juryrapporten, kunnen de expert-sprekers aanduiden of de aanbevelingen in de huidige richtlijnen gebaseerd zijn op nieuw bewijs, of dat deze eerder een weergave zijn van een verschillende opinie, maar gebaseerd op hetzelfde bewijs.

i.7.2. Populaties

De studies met GLP-1 receptoragonisten excluseren vaak patiënten met comorbiditeit en met een hoog risico van complicaties, zoals nierinsufficiëntie, leveraandoeningen en cardiovasculaire aandoeningen. Dit beperkt de toepasbaarheid van de studieresultaten op de volledige populatie van patiënten met type 2-diabetes. Dit is ook een van de belangrijkste redenen waarom de bibliografiegroep bijna geen informatie heeft over de subgroepen die hij wenste te bestuderen.

i.7.2.1. Subgroep – leeftijd

Hoewel de leeftijd van inclusie in de meeste studies tot 75 of 80 jaar liep, waren de geïncludeerde patiënten vaak van middelbare leeftijd: gemiddeld 50-60 jaar. Diabetes is een chronische aandoening

waarvan de prevalentie toeneemt met de leeftijd. Er is onvoldoende informatie over antidiabetica bij ouderen (>75 jaar). Er is geen informatie bij kwetsbare ouderen ('frail elderly').

i.7.2.2. Subgroep – gewicht

De gemiddelde BMI in de studies was steeds > 30 kg/m². Meestal werd er geen stratificatie uitgevoerd volgens BMI-categorie en er werden weinig subgroepanalyses uitgevoerd voor patiënten met een bepaalde BMI. In sommige studies (vooral met exenatide en liraglutide) was een BMI < 25 kg/m² een exclusie criterium. In de meeste studies was een BMI > 45 kg/m² een exclusie criterium.

De bibliografiegroep kan besluiten dat GLP-1 receptoragonisten hoofdzakelijk werden bestudeerd in een populatie met overgewicht en obesitas, maar kan geen andere definitieve uitspraken doen.

i.7.2.3. Subgroep – hoog cardiovasculair risico

In de meeste studies die HbA_{1c} uitkomsten bekeken, werden patiënten met een 'klinisch relevante' hartaandoening of met een recente cardiaal 'event' geëxcludeerd. Wanneer ze toch werden geïncludeerd, werd niet altijd gerapporteerd hoeveel patiënten er precies een cardiovasculaire aandoening hadden. Wanneer dit wel werd gerapporteerd, bleek het aantal patiënten met een cardiovasculaire aandoening in de studies laag te zijn.

Enkel LEADER en ELIXA includeerden specifiek patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of hoog cardiovasculair risico.

i.7.2.4. Subgroep - nierinsufficiëntie

In sommige studies werden patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie toegelaten, maar werd geen informatie gegeven over hoeveel patiënten in de studie werkelijk nierinsufficiëntie hadden. De bibliografiegroep heeft weinig informatie over het gebruik van GLP-1 receptoragonisten bij patiënten met nierinsufficiëntie.

i.7.2.5. Subgroep – duur van de diabetes

De gemiddelde duur van de diabetes werd in elke studie beschreven. (Vooraf gespecificeerde) subgroepanalyses zijn zeldzaam.

i.7.3. Studieduur

De studieduur is vaak relatief kort (6 maanden). Type 2-diabetes is een chronische aandoening die gewoonlijk een levenslang gebruik van antidiabetica (en andere geneesmiddelen) met zich meebrengt. Wanneer een GLP-1 receptoragonist niet-inferieur of superieur wordt bevonden in vergelijking met een ander antidiabeticum op 6 maanden, heeft de bibliografiegroep vaak geen informatie over deze vergelijking na een langere tijdsduur. Daarom is het moeilijk om duidelijke uitspraken te doen over vergelijkende werkzaamheid, zeker indien je ook rekening houdt met de andere risico's van bias in de studies.

Sommige ongewenste effecten ontwikkelen zich pas na jaren. Informatie over harde eindpunten of langetermijn veiligheid kan enkel worden verzameld door middel van langere follow-up (zie ook: Eindpunten – zeldzame ongewenste effecten).

i.7.4. Eindpunten

i.7.4.1. Werkzaamheid

De grote meerderheid van de studies was ontworpen om verschillen in glycemiecontrole vast te stellen. Verandering in HbA_{1c} was vaak de primaire uitkomstmaat. De studies rapporteren ook andere glycemische eindpunten, gewichtsverandering, bloeddruk... Deze surrogaateindpunten reflecteren niet noodzakelijk een verandering in een klinisch relevant, hard eindpunt.

Informatie over harde eindpunten (bijv. mortaliteit, cardiovasculaire aandoeningen) is zeldzaam: slechts 2 van de geïncludeerde studies rapporteren harde eindpunten als primaire uitkomstmaat (meer bepaald een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en bepaalde cardiovasculaire aandoeningen). Deze studies (ELIXA voor lixisenatide en LEADER voor liraglutide) werden speciaal ontworpen (volgens de vereisten van de FDA) om te bewijzen dat deze GLP-1 receptoragonisten het cardiovasculaire risico niet verhogen. De bevindingen en mogelijke valkuilen worden uitgebreid besproken bij de desbetreffende conclusies.

i.7.4.2. Veiligheid

Veiligheidseindpunten werden vaak gerapporteerd als ongewenste effecten zonder statistische analyse. Dit beperkt toch enigszins de informatie die de bibliografiegroep over veiligheid kan vinden.

i.7.4.3. Zeldzame ongewenste effecten

Er zijn grote beperkingen op vlak van zeldzame ongewenste effecten en van veiligheid op lange termijn. GLP-1 receptoragonisten zijn relatief nieuwe geneesmiddelen. Dit betekent dat de tijdsduur van opvolging om op betrouwbare wijze de veiligheid op lange termijn na te gaan, eigenlijk nog te kort is. De meeste RCT's zijn te klein en te kort om zeldzame en langetermijn ongewenste effecten te detecteren. Observatieve studies beginnen te verschijnen, maar ook hier is de follow-up tijd nog beperkt tot enkele jaren en het aantal patiënten in deze studies is relatief laag.

i.7.5. Methodologische problemen – studiekwaliteit

- Bijna alle studies waren gesponsord door de industrie.
- Studies die GLP-1 receptoragonisten vergelijken met insuline waren open label. Dit is te begrijpen omwille van de aard van de interventies maar vermindert wel de methodologische kwaliteit van de studies (hoog risico van bias).
- Alle studies gebruiken een run-in periode (placebo of titratie/stabilisatie van het actieve geneesmiddel). Dit verhindert dat patiënten met slechte therapietrouw worden opgenomen in de studie en/of probeert ervoor te zorgen dat de patiënten in de studie bij aanvang een vergelijkbare behandeling krijgen. Een run-in periode kan de toepasbaarheid van de resultaten naar een 'real life' populatie verminderen.
- Vele RCT's zijn non-inferioriteitsstudies (zie ook – 7.8. Een woordje uitleg over enkele methodologische problemen). Vaak zijn de analyses echter onvolledig gerapporteerd (ze rapporteren bijvoorbeeld enkel de analyse van de ITT populatie, of de auteurs planden een sensitiviteitsanalyse maar rapporteerden hiervan de resultaten niet).

- Voor sommige GLP-1 receptoragonisten werd een ongeschikte methode gebruikt om met ontbrekende data om te gaan (zie ook – 7.8. Een woordje uitleg over enkele methodologische problemen).

i.7.6. GRADE

GRADE is een methode die gewoonlijk wordt toegepast op de resultaten van een meta-analyse, of op een 'body of evidence', die dan bestaat uit meerdere studies voor een bepaalde vergelijking. Het literatuuroverzicht richt zich op elke GLP-1 receptoragonist afzonderlijk, in vergelijking met andere antidiabetica. Hierdoor heeft de bibliografiegroep vaak slechts 1 studie voor elke vergelijking. Het is moeilijker om sterke conclusies te trekken over het voordeel of nadeel van een geneesmiddel (in een bepaalde combinatie) wanneer men zich baseert op 1 enkele studie.

Het GRADE proces vereist niet alleen een evaluatie van de methodologische problemen in een studie, maar vereist ook een inschatting of een bepaald methodologisch probleem met grote waarschijnlijkheid een vertekening (bias) van de studieresultaten kan veroorzaken. Enkel wanneer er een hoog risico is van bias, wordt de GRADE score verlaagd.

i.7.7. Statistisch significant versus klinisch relevant

Een studie kan non-inferioriteit aantonen, of superioriteit van een bepaald geneesmiddel, in vergelijking met een andere behandeling. Een puntschatting en een betrouwbaarheidsinterval rond deze puntschatting worden gewoonlijk gerapporteerd. Het betrouwbaarheidsinterval geeft ons een idee van de (im)precisie van onze schatting en van de grenzen waarbinnen het werkelijke effect zich waarschijnlijk bevindt (Guyatt 2011). Het is belangrijk te beseffen dat het werkelijke effect zich overal in dit betrouwbaarheidsinterval kan bevinden.

De GRADE score reflecteert hoe zeker we zijn dat deze schatting zich dicht bij het werkelijke effect bevindt.

Op deze manier worden de resultaten in dit document weergegeven.

Of een verschil dat gevonden wordt in een studie ook klinisch relevant is (= of het een merkbaar verschil voor de patiënt zal betekenen), is nog een andere zaak. Sommige auteurs hebben geprobeerd om drempelwaarden voor klinische relevantie te formuleren. Zowel de puntschatting als de onder- en bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval worden dan vergeleken met deze drempelwaarde.

- voor harde eindpunten wordt vaak een relatieve risico reductie van 25% voorgesteld.

- voor intermediaire eindpunten zoals HbA_{1c} of gewicht is dit moeilijker. Het AHRQ rapport stelt een HbA_{1c} verschil van 0,3% voor als een 'minimaal belangrijk klinisch verschil'. Voor gewicht stellen ze 1 kg voor. Deze verschillen werden gesuggereerd door klinische experts en zijn, volgens de AHRQ, deels onderbouwd door de literatuur.

Het is aan de jury om de resultaten van de studies in de literatuurstudie te beoordelen in het kader van de klinische relevantie.

Dus de jury zal moeten besluiten, gebaseerd op de resultaten uit dit document, en gebaseerd op de commentaren van de experts in het werkveld, of de 'body of evidence' voldoende is, of een verschil tussen twee behandelingen groot genoeg is en of ons vertrouwen in de resultaten groot genoeg is om een aanbeveling voor of tegen een bepaalde behandeling te maken. Dit alles met oog voor patiënt-gerelateerde factoren, onze lokale gezondheidszorg en natuurlijk de kostprijs voor de patiënt en de maatschappij.

i.7.8. Een woordje uitleg over enkele methodologische problemen

i.7.8.1. Primair eindpunt – secundair eindpunt

Studies worden ontworpen rond een primair eindpunt. Secundaire eindpunten kunnen beschouwd worden als ondersteunend bewijs van het primaire eindpunt, indien het resultaat van het primaire eindpunt statistisch significant is. Wanneer er een groot aantal secundaire eindpunten zijn, wordt de kans groter dat sommige secundaire eindpunten vals positief zijn omwille van toeval. In het ontwerp van een klinische studie zouden eigenlijk aanpassingen moeten gebeuren om om te gaan met multiële vergelijkingen. Dit was niet het geval in LEADER en ELIXA.

i.7.8.2. Number needed to treat

Een number needed to treat is altijd specifiek voor een bepaalde studie. Het wordt beïnvloed door het aanvangsrisico en door de studieduur. Als een algemene regel kan men stellen dat NNT's van verschillende studies niet mogen worden vergeleken. Een correcte weergave van de NNT zou ook het betrouwbaarheidsinterval van deze NNT moeten omvatten.

i.7.8.3. Non-inferioriteitsstudies

Non-inferioriteitsstudies worden ontworpen om te achterhalen of een nieuw geneesmiddel 'niet inferieur is' (eigenlijk: niet onaanvaardbaar slechter is) dan een actieve 'conventionele' behandeling. Om dit te toetsen wordt een non-inferioriteitsmarge gekozen: een drempel waaronder men kan besluiten dat het nieuwe geneesmiddel niet (aanmerkelijk) slechter is dan de comparator.

Het uitvoeren en rapporteren van non-inferioriteitsstudies zou moeten gebeuren volgens bepaalde standaarden (Chevalier 2009, Schumi 2011).

- De **comparator** zou een bewezen werkzaamheid moeten hebben in de populatie die wordt bestudeerd. In de non-inferioriteitsstudie moet deze comparator op dezelfde manier worden gebruikt als in de 'historische' studies waarin zijn werkzaamheid versus placebo werd vastgesteld.

- de keuze van de non-inferioriteits**marge** is belangrijk: een zeer brede marge zal makkelijker statistische non-inferioriteit aantonen, maar zal leiden tot twijfels over de eigenlijke werkzaamheid en het klinisch voordeel. Een geldige keuze voor de marge zou moeten gebaseerd zijn op vroegere placebo-gecontroleerde studies van de comparator.

De marges voor het behandelverschil in HbA_{1c} die werden gekozen in de geïncludeerde studies zijn meestal 0,3% of 0,4% (ofwel: we aanvaarden dat het nieuwe geneesmiddel 0,3% of 0,4% minder HbA_{1c} daling veroorzaakt dan het controlegeneesmiddel).

- de **statistische analyse** moet ook grondig in overweging genomen worden en is onderhevig aan debat. Vaak wordt aangeraden om zowel een per-protocol analyse als een intent-to-treat analyse (ITT) te doen. Men neemt immers aan dat non-inferioriteit makkelijker kan worden bewezen in een ITT analyse, omwille van de dilutie van het effect van de behandeling door slechte therapietrouw, cross-over behandeling, studie-uitval, enz. (zie ook verder: Ontbrekende waarden in non-inferioriteitsstudies).

In vele non-inferioriteitstudies in dit literatuuroverzicht werd niet voldaan aan 1 of meer van deze standaarden (bijv. dosis van het controlegeneesmiddel, follow-up van het controlegeneesmiddel, geen adequate statistische analyse...). Dit is jammer omdat *'The less rigorously conducted the trial, the easier it can be to show non-inferiority'* (Schumi 2011) (*Hoe minder strict de studie werd uitgevoerd, hoe makkelijker het kan zijn om non-inferioriteit aan te tonen*).

i.7.8.4. Ontbrekende waarden in non-inferioriteitsstudies

Een gerelateerd probleem is het ontbreken van waarden (gegevens) in een (non-inferioriteits)studie. De manier waarop deze waarden worden aangepakt kan de resultaten beïnvloeden en kan mogelijk een bias doen ontstaan in de richting van een besluit tot non-inferioriteit (Siddiqui 2009, Lane 2008, Wiens 2013). In de studies die werden geïnccludeerd in dit rapport kunnen twee benaderingswijzes worden onderscheiden: last observation carried forward (LOCF) en MMRM (mixed model for repeated measures).

Men beschouwt LOCF als de methode met een hoger risico van bias omdat het eerdere meetwaarden beschouwt als de uiteindelijke waarde. Deze methode zal vaak het effect van een behandeling onderschatten, maar, afhankelijk van de evolutie van het behandelingseffect in de tijd en afhankelijk van het patroon van drop-out, kan de bias in beide richtingen bewegen. Daarnaast zijn bij LOCF de betrouwbaarheidsintervallen gewoonlijk kleiner en kan de kans op type I fout (vals positieve resultaten) toenemen (Siddiqui 2009, Lane 2008, Wiens 2013).

De MMRM-methode is een complex statistisch model waarin geen simpele imputatie wordt gebruikt, maar waarin alle beschikbare gegevens worden gebruikt om een schatting te maken van het gemiddelde effect van de behandeling. Men neemt aan dat deze analyse minder vertekende resultaten geeft dan de LOCF-methode, zonder sterke toename van de type 1 fout (Siddiqui 2009, Lane 2008, Wiens 2013).

Het omgaan met ontbrekende waarden (zowel in non-inferioriteitsstudies als in superioriteitsstudies) is een complexe zaak, waarover nog steeds veel debat bestaat. Er bestaat geen enkele statistische methode die bias, veroorzaakt door alle mogelijke vormen/redenen van ontbrekende data, kan voorkómen en aanpakken. Daarom is het belangrijk dat sensitiviteitsanalyses worden gepland en gerapporteerd, om de 'robustheid' van de resultaten te controleren.

i.8. Cijfers over de terugbetaling van GLP-1 receptoragonisten in de ambulante zorg (Van de Castele 2016)

i.8.1. Inleiding

De data zijn afkomstig van de Farmanet-databank van het RIZIV en komen voort uit de facturen betaald voor farmaceutische specialiteiten afgeleverd in de openbare apotheken. Ziekenhuisgebruik is hier niet in begrepen. De Farmanet-databank is geanonimiseerd maar is voldoende gedetailleerd om het individueel gebruik van een patiënt op te volgen. Bijgevolg zijn patiënten die tweemaal op een jaar hetzelfde geneesmiddel afhalen niet dubbel geteld; de patiënt in kwestie is slechts eenmaal als unieke patiënt voor dat jaar geteld.

Om redenen van beknoptheid hebben we ons beperkt tot de data voor de jaren 2012 – 2015.

De farmacologische code ATC, de anatomo-therapeutisch-chemische classificatie, is opgesteld door de WHO Wereldgezondheidsorganisatie en wordt gebruikt in de Farmanet-databank om opzoekingen te doen. De DDD (defined daily dose) is eveneens vastgesteld door de WHO en is een nuttige parameter om volumes te meten, wat ook de grootte van de verpakking of dosissterkte van het medicament is.

De hieronder gebruikte parameters zijn daarom de ‘aantallen unieke patiënten’, ‘het aantal DDD’ en de ‘RIZIV-uitgaven’.

i.8.2. Wat is de evolutie van het gebruik van GLP-1 receptoragonisten in België?

Het gebruik van GLP-1 receptoragonisten in België is hieronder in 3 tabellen weergegeven voor de jaren 2012-2015. De gebruikte uitkomsten zijn respectievelijk aantallen patiënten (N), gebruiksvolume (miljoenen DDD) en RIZIV-uitgaven (miljoenen €).

Tabel 3. Aantallen Belgische patiënten met een GLP-1 receptoragonist

Aantallen Belgische patiënten met een GLP-1 receptoragonist (N)				
	2012	2013	2014	2015
Klasse van de GLP-1 receptoragonisten	12.299	13.576	16.271	19.326
BYETTA exenatide	3.851	3.214	2.202	1.036
BYDUREON exenatide, microsferen			1.750	4.682
VICTOZA liraglutide	8.699	10.409	10.565	10.119
LYXUMIA lixisenatide		199	2.708	3.578
EPERZAN albiglutide				1.065
TRULICITY dulaglutide				

**Tabel 4.** Belgisch gebruiksvolume van GLP-1 receptoragonisten

Belgisch gebruiksvolume van GLP-1 receptoragonisten (miljoenen DDD)				
	2012	2013	2014	2015
Klasse van de GLP-1 receptoragonisten	3,5	4,0	4,6	5,8
BYETTA exenatide	1,2	1,0	0,8	0,5
BYDUREON exenatide, microsferen			0,4	1,7
VICTOZA liraglutide	2,3	3,0	3,2	3,2
LYXUMIA lixisenatide		0,0	0,2	0,3
EPERZAN albiglutide				0,1
TRULICITY dulaglutide				

Tabel 5. RIZIV-uitgaven voor GLP-1 receptoragonisten

RIZIV-uitgaven voor GLP-1 receptoragonisten (miljoenen €)				
	2012	2013	2014	2015
Klasse van de GLP-1 receptoragonisten	11,9	13,8	16,1	19,2
BYETTA exenatide	3,5	3,0	2,3	1,6
BYDUREON exenatide, microsferen			0,8	3,2
VICTOZA liraglutide	8,4	10,7	11,5	11,3
LYXUMIA lixisenatide		0,0	1,6	2,6
EPERZAN albiglutide				0,5
TRULICITY dulaglutide				

Opmerking bij de 2 bovenstaande tabellen: ten gevolge van afrondingen kan de som van de bedragen licht anders zijn dan het weergegeven totaal.

Uit de 3 tabellen volgt dat de klasse van de GLP-1 receptoragonisten een continue stijging kent, hoe je het ook uitdrukt. Elk jaar groeit de groep van patiënten met duizenden aan.

i.8.3. Hoe verhouden de data over de GLP-1 receptoragonisten zich tot het geheel van de farmacotherapie bij diabetes?

De 3 volgende tabellen hernemen de data over patiëntenaantallen, gebruiksvolume en RIZIV-uitgaven in België. Wanneer het algemeen totaal wordt vermeld, is het duidelijk dat dit slaat op het geheel van de antidiabetische farmacotherapie bij alle vormen van diabetes, niet alleen type 2-diabetes.

Tabel 6. Aantallen diabetespatiënten met farmacologische behandeling

Aantallen diabetespatiënten met farmacologische behandeling (N)				
	2012	2013	2014	2015
Klasse van de GLP-1 receptoragonisten	12.299	13.576	16.271	19.326
metformine	459.820	477.035	493.798	509.730
metformine in vaste associatie ²	15.650	12.076	8.160	10.624
sulfonylurea	170.306	167.611	168.937	168.761
repaglinide	43.308	40.601	38.092	36.285
pioglitazon	1.757	1.453	1.246	1.137
gliptines	47.084	55.502	60.447	63.074
gliflozines			34	2.928
Totaal³ per os ± GLP-1:	530.014	546.878	560.584	575.009
GLP-1 in %	2,3 %	2,5 %	2,9 %	3,4 %
insulines en insuline-analogen	144.366	147.211	149.645	152.026
Algemeen totaal⁴ farmaca:	602.763	620.259	634.708	649.489
GLP-1 in %	2,0 %	2,2 %	2,6 %	3,0 %

We herinneren aan het feit dat talrijke diabetespatiënten met méér dan 1 farmacon behandeld worden.

Vandaar dat je niet de totale aantallen patiënten van verschillende klassen farmaca bij mekaar kan optellen; zo niet gebeurt er meteen een dubbele telling van patiënten.

Het aantal patiënten behandeld met een GLP-1 receptoragonist stijgt elk jaar, zowel in absolute aantallen uitgedrukt als in percentage van het geheel van diabetespatiënten in dit land.

Tabel 7. Gebruiksvolume van antidiabetica

Gebruiksvolume van antidiabetica (miljoenen DDD)				
	2012	2013	2014	2015
Klasse van de GLP-1 receptoragonisten	3,5	4,0	4,6	5,8
metformine	96,0	100,3	104,1	107,8
metformine in vaste associatie ⁵	3,1	3,7	2,3	3,0
sulfonylurea	60,6	60,9	62,2	62,9
repaglinide	11,5	10,6	9,8	9,2
pioglitazon	0,5	0,4	0,3	0,3
gliptines	13,1	16,0	17,9	19,1
gliflozines			0,0	0,3
Totaal⁶ per os ± GLP-1:	188,3	195,9	201,2	208,4
GLP-1 in %	1,9 %	2,0 %	2,3 %	2,8 %
insulines en insuline-analogen	66,7	68,1	69,1	70,3
Algemeen totaal⁷ farmaca:	255,0	263,9	270,3	278,6
GLP-1 in %	1,4 %	1,5 %	1,7 %	2,1 %

² Metformine in vaste associaties: GLUCOVANCE; JANUMET; EUCREAS; KOMBOGLYZE; JENTADUETO; VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY.

³ Code ATC A10B Perorale hypoglycemiërende farmaca en incretinomimetica

⁴ Code ATC A10 Hypoglycemiërende farmaca

⁵ Metformine in vaste associaties: GLUCOVANCE; JANUMET; EUCREAS; KOMBOGLYZE; JENTADUETO; VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY.

⁶ Code ATC A10B Perorale hypoglycemiërende farmaca en incretinomimetica

⁷ Code ATC A10 Hypoglycemiërende farmaca

Opmerking bij bovenstaande en volgende tabel: ten gevolge van afrondingen kan de som van de bedragen licht anders zijn dan het weergegeven totaal.

Het gebruiksvolume van GLP-1 receptoragonisten groeit elk jaar aan, of je het uitdrukt in absolute eenheden (miljoenen DDD) of in percentage van het totaal volume van antidiabetica. De volumeproportie van GLP-1 receptoragonisten ligt tussen de 2 à 3% van het totaal en ligt in lijn met de aantallen behandelde patiënten met een GLP-1 receptoragonist.

Tabel 8. RIZIV uitgaven voor antidiabetica

RIZIV uitgaven voor antidiabetica (miljoenen €)				
	2012	2013	2014	2015
Klasse van de GLP-1 receptoragonisten	11,9	13,8	16,1	19,2
metformine	20,9	21,7	22,8	23,2
metformine in vaste associatie ⁸	2,6	3,1	3,2	4,3
sulfonylurea	11,8	10,8	11,0	10,7
repaglinide	3,8	3,3	3,0	2,8
pioglitazon	0,6	0,4	0,3	0,3
gliptines	19,3	22,9	25,4	27,0
gliflozines			0,0	0,9
Totaal⁹ per os ± GLP-1:	71,0	76,0	81,8	88,3
GLP-1 in %	16,8 %	18,2 %	19,7 %	21,7 %
insulines en insuline-analogen	79,0	81,0	82,8	85,1
Algemeen totaal¹⁰ farmaca:	150,0	157,0	164,7	173,3
GLP-1 in %	7,9 %	8,8 %	9,8 %	11,1 %

De RIZIV uitgaven voor de klasse van GLP-1 receptoragonisten stijgen continu, of je het nu uitdrukt in bedragen van miljoenen € dan wel in percentage van het totaal der uitgaven voor antidiabetica. Zo vertegenwoordigen de GLP-1 receptoragonisten 3,0% van de diabetespatiënten in het jaar 2015, 2,1% van het volume antidiabetica en reeds 11,1% van de farmaceutische kost der antidiabetica. Wanneer de GLP-1 receptoragonisten bekeken worden op het totaal van de antidiabetica per os ± GLP-1 receptoragonisten, wordt het onevenwicht frappanter: 3% van de patiënten nemen een GLP-1 receptoragonist en vormen één vijfde van de farmaceutische kost.

i.8.4. Hoeveel patiënten met een GLP-1 receptoragonist nemen ook nog insuline?

In antwoord op deze vraag nemen we de patiënten in rekening die in het jaar 2015 met een GLP-1 receptoragonist zijn behandeld. Hun aantal bedraagt N=19.326 patiënten. Om goed de co-administratie van een GLP-1 receptoragonist met insuline (of insuline-analogen) te identificeren is het jaar 2015 in 4 trimesters ingedeeld. Dit geeft het volgende resultaat:

⁸ Metformine in vaste associaties: GLUCOVANCE; JANUMET; EUCREAS; KOMBOGLYZE; JENTADUETO; VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY.

⁹ Code ATC A10B Perorale hypoglycemiërende farmaca en incretinomimetica

¹⁰ Code ATC A10 Hypoglycemiërende farmaca

Tabel 9. Aantal patiënten in 2015 met co-administratie GLP-1 receptoragonist + insuline/insuline-analagon

Aantal patiënten in 2015 met co-administratie GLP-1 receptoragonist + insuline/insuline-analagon			
N	Zonder insuline	Met insuline	Totaal voor het jaar
Trimester 1	11.838	2.378	19.326
Trimester 2	12.259	2.617	
Trimester 3	12.244	2.602	
Trimester 4	12.726	3.047	

Hieruit volgt dat de meerderheid der patiënten met een GLP-1 receptoragonist niet gelijktijdig met insuline behandeld wordt. Ter herinnering, van de 6 vergoedbare GLP-1 receptoragonisten kennen er 3 een gelijktijdige RIZIV terugbetaling met insuline: BYETTA, LYXUMIA en EPERZAN.

i.8.5. Zijn patiënten met een GLP-1 receptoragonist gevolgd in het zorgtraject type 2-diabetes?

In de farmaceutische RIZIV databank Farmanet is het mogelijk patiënten te identificeren in het zorgtraject type 2-diabetes. Hiervoor kijken we naar farmaceutische prestaties die typisch zijn voor het zorgtraject en werden gefactureerd gedurende het geheel van de jaren 2012-2015. Het gaat om farmaceutische prestaties bij het afleveren van glucosestrips, glucometers en dergelijke¹¹. Op deze wijze zijn er in de databank 22.971 patiënten terug te vinden voor het jaar 2012, 26.796 in 2013, 30.758 in 2014 en 35.797 in 2015. Hierbij stelden we vast dat er ongeveer 20% van de patiënten uit het zorgtraject ontbraken. Vandaar zijn de hierna volgende data slechts een benadering, een onderschatting (maar toch nog 80%) van alle patiënten opgenomen in het zorgtraject type 2-diabetes.

Tabel 10. Groep patiënten behandeld met GLP-1 receptoragonist en gevolgd in het zorgtraject type 2-diabetes

Groep patiënten behandeld met GLP-1 receptoragonist en gevolgd in het zorgtraject type 2-diabetes (*)				
	2012	2013	2014	2014
Aantal patiënten: Absoluut aantal N en % van het totaal	7.384 (60%)	8.529 (63%)	10.137 (62%)	11.570 (60%)
Volume: miljoenen DDD en % van het totaal	2,3 (66%)	2,7 (67%)	3,0 (65%)	3,7 (64%)
Uitgaven RIZIV: miljoenen € en % van het totaal	7,6 (64%)	9,2 (67%)	10,8 (67%)	12,5 (65%)

(*) Extractiemethode is niet 100% accuraat, zie tekst voor onderschatting

Het totaal waarvan sprake in de tabel (= 100%) slaat op het geheel van de GLP-1 receptoragonisten in België.

¹¹ De lijst van farmaceutische prestaties gelinkt aan het zorgtraject type 2-diabetes is de volgende: 754176, 754191, 754250, 754272, 757514, 757536, 757551 en 757573.

Zelfs met een zekere graad van onderschatting, blijkt toch dat de grote meerderheid van patiënten met een GLP-1 receptoragonist, zeker $\geq 60\%$, gevolgd is in het zorgtraject type 2-diabetes.

i.8.6. Hoe verhoudt het Belgisch gebruik van antidiabetica zich in een Europese vergelijking?

Om deze vraag te beantwoorden hebben we de databank van farmaceutische specialiteiten geconsulteerd van de OESO12. Een vergelijking op internationaal niveau is mogelijk bij gebruikmaken van de parameter 'aantallen DDD per 1.000 inwoners per dag'. Data voor het jaar 2014 zijn beschikbaar. Noteren we dat de OESO-databank geen cijfers van antidiabetica uit Frankrijk heeft.

De beschikbare data voor Europese landen zijn weergegeven in stijgende orde.

Tabel 11. OESO: aantallen DDD per 1.000 inwoners per dag

Europees land (situatie in 2014)	Aantal DDD ¹³ van antidiabetica ¹⁴ voorgeschreven voor 1.000 inwoners per dag
Oostenrijk	40
IJsland	42
Noorwegen	50
Denemarken	53
Zweden	57
Estland	58
Portugal	65
Luxemburg	65
België	66
Italië	66
Slovakije	70
Spanje	71
Nederland	74
Slovenië	74
Hongarije	76
Griekenland	83
Duitsland	84
Verenigd Koninkrijk	84
Tsjechië	85
Finland	88

Het Belgisch gebruik bevindt zich tussen, enerzijds, een lager gebruik in meerdere Scandinavische landen, en, anderzijds, een hoger Duits, Nederlands of Brits gebruik bijvoorbeeld.

Referenties

- Kamer van Volksvertegenwoordigers, Kamercommissie van Volksgezondheid, Parlementaire vragen over het gebruik van antidiabetica in België met antwoorden van de Minister van Volksgezondheid en Sociale Zaken. Zittingen van 25.5.2016 en van 8.7.2016.

¹² OESO Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling

¹³ DDD Defined Daily Dose zoals gedefinieerd door de Wereld Gezondheidsorganisatie WHO voor elk geneesmiddel.

¹⁴ Code ATC A10 alle hypoglycemiërende farmaca

- Farmaceutische databank van de OESO (OECD Organisation for Economic Cooperation and Development). Geconsulteerd op de website www.oecd.org.
- Lefèbvre PJ. Glucagon and its family revisited. *Diabetes Care* 1995;18:715-730.
- RIZIV Consensusvergadering van 29.11.2012, Brussel. Doelmatige medicamenteuze behandeling bij type 2-diabetes in de eerste lijnsgezondheidszorg. <http://www.inami.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx>



Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 17 november 2016 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Wat zijn de algemene doelstellingen van een behandeling bij een volwassen patiënt met type 2-diabetes en hoe kunnen deze doelstellingen bereikt worden?

1.1. Welke doelstellingen?

1.1.1. Algemene doelstellingen

1.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er is geen literatuurstudie gebeurd voor deze gegevens.

1.1.1.2. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a)

De behandeling van patiënten met type 2-diabetes is de laatste 15 jaar dus geëvolueerd van een relatief, bijna uitsluitende glucocentrische aanpak, naar een alomvattende benadering die alle risicofactoren omvat (hoofdzakelijk arteriële hypertensie en dyslipidemie), en niet enkel hyperglycemie (Ryden 2013, Fox 2015).

De hoofddoelstelling van de behandeling bestaat dus uit het voorkomen of op zijn minst het vertragen van de evolutie van de verschillende diabetische complicaties, door terug te grijpen naar een algemene benadering die hyperglycemie en alle risicofactoren aanpakt, waaronder roken en de belangrijkste elementen van het metabool syndroom (Scheen 2012, Scheen 2005). Het Deense STENO-2-onderzoek heeft hierin een belangrijke voorbeeldfunctie gehad, aangezien dankzij deze algemene aanpak de ernstige diabetische complicaties met meer dan 50% afnamen, met name cardiovasculaire aandoeningen (Gaede 2003, Gaede 2008). Onlangs werd een samenvatting gepubliceerd van de adviezen voor een goede behandeling van patiënten met type 2-diabetes, voor eerstelijnsartsen opgesteld door de American Diabetes Association (ADA) (Chamberlain 2016).



1.1.2. Glycemie streefwaarden

1.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Tabel 12. Standaard-streefwaarde, striktere en minder strikte HbA_{1c}-streefwaardes, volgens de richtlijnen

Guideline	More strict	Standard target	More relaxed
CDA 2013	≤6,5% (≤47,5 mmol/mol)	≤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	/	≤6,5% (≤ 47,5 mmol/mol)	7-8% (53- 63,9 mmol/mol)

1.1.2.2. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a, Van Gaal 2016)

1.1.2.2.1. Scheen

Vanuit een medisch standpunt hebben de diabetologen een streefwaarde voor HbA_{1c} lager dan 7% aanbevolen, voor zover mogelijk. Ondertussen wordt toegegeven dat deze waarde geïndividualiseerd moet worden naargelang van de kenmerken van de patiënt, een punt dat sterk benadrukt wordt door de deskundigen van ADA en EASD (Inzucchi 2012, Inzucchi 2015b). Als bij een relatief jonge patiënt met type 2-diabetes een nog lagere waarde bereikt kan worden zonder risico op hypoglycemie, kan de ideale streefwaarde nog lager zijn (bijvoorbeeld <6,5%). Bij een oudere patiënt met comorbiditeit en een verhoogd risico op hypoglycemie kan echter een hogere waarde rond 8% toegelaten worden. Overigens wordt het steeds gebruikelijker om, in plaats van zich enkel op de HbA_{1c} te richten, een criterium te gebruiken dat zowel werkzaamheid als de veiligheid combineert: het meest gebruikte is het bereiken van de doelwaarde van HbA_{1c} zonder gewichtstoename en zonder hypoglycemie. Dit criterium werd met name gebruikt in de onderzoeken met de GLP-1 receptoragonisten (Ross 2015).

Tabel 13. Aanbevelingen van de deskundige voor de glycemiecontrole bij de diabetespatiënt (Aangepast naar de referenties Ryden 2013 en Scheen 2013a).

Aanbevelingen	Klasse	Bewijsniveau
De verlaging van de glycemie moet geïndividualiseerd worden ingesteld, rekening houdend met de duur van de diabetes, de comorbiditeit en de leeftijd van de patiënt	I	C
Er moet gestreefd worden naar een strikte controle van de suikerspiegel, met als doel een bijna normale HbA _{1c} (<7,0% of <53 mmol/mol) om microvasculaire complicaties bij patiënten met T1D en T2D te verminderen.	I	A
Een HbA _{1c} -percentage ≤ 7,0% (≤ 53 mmol/mol) moet nagestreefd worden ter preventie van CV aandoeningen bij patiënten met T1D en T2D	IIa	C



Een basaal-prandiaal insulineschema in combinatie met een regelmatige zelftest van de glycemie is aanbevolen om de glycemische controle te optimaliseren bij patiënten met T1D en T2D (andere insulinerapeutische schema's kunnen gebruikt worden bij patiënten met T2D)	I	A
Metformine moet als eerstelijnsbehandeling overwogen worden bij patiënten met T2D, na evaluatie van de nierfunctie	IIa	B

T2D: type 2-diabetes. T1D: type 1-diabetes. CV: cardiovasculair.

1.1.2.2.2. Van Gaal

Tabel 14. Target voor behandelingsdoelen bij type 2-diabetes (Laakso 2012).

	HbA _{1c} (%)	Preprandial capillary plasma glucose (mmol L ⁻¹)	Postprandial capillary plasma glucose (mmol L ⁻¹)	Other
ADA [28]	<7.0	3.9–7.2	<10.0	Individualized therapy ^a
EASD [70]	<7.0	3.9–7.2	<10.0	Individualized therapy ^a
AACE/ACE [71]	≤6.5	–	–	Individualized therapy ^a
IDF [72]	<6.5	<6.0	<8.0	Individualized therapy ^a

ADA, American Diabetes Association; EASD, European Association for the Study of Diabetes; AACE/ACE, American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology; IDF, International Diabetes Federation.

^aIncludes less-stringent HbA_{1c} targets depending on the individual patient.

1.1.3. Niet glycemische doelstellingen

1.1.3.1. Gewicht

1.1.3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Drie richtlijnen bevelen een vermindering van het lichaamsgewicht van 5-10% aan (DOMUS MEDICA 2015, NICE 2015, AACE/ACE 2015). Eén richtlijn beveelt een vermindering van 5% aan (ADA 2016). Eén richtlijn beveelt aan een “lager, gezond lichaamsgewicht” te bereiken (CDA 2013).

1.1.3.1.2. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a)

De grote meerderheid van de patiënten met type 2-diabetes lijdt aan overgewicht en obesitas, wat bijdraagt aan de verergering van de prognose (Scheen 2014). Het is dus uitermate belangrijk om de problematiek van obesitas en die van type 2-diabetes samen te beschouwen (Cefalu 2015). Gewichtsverlies is dan ook een belangrijke doelstelling bij obese patiënten met type 2-diabetes, met als bewijs het succes van de bariatrische chirurgie na het falen van maatregelen rond voedingshygiëne.

Het verkregen gewichtsverlies bij patiënten met type 2-diabetes verbetert niet enkel het glycemisch evenwicht, maar heeft ook een gunstig effect op andere risicofactoren zoals de arteriële bloeddruk en de dyslipidemie. In tegenstelling tot wat werd vermeld voor de eerder besproken andere risicofactoren, bevatten de Europese aanbevelingen geen bewijzen of aanbevelingsniveaus betreffende



gewichtsbeheersing (Ryden 2013). Recent werd echter bericht dat het vermijden van gewichtstoename bij een patiënt met type 2-diabetes, samen met het behoud van een goede glycemische controle, de kosten van medische ingrepen beduidend kunnen verminderen (Nichols 2016).

1.1.3.2. Bloeddruk

1.1.3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De bloeddrukstreefwaarden voor patiënten met diabetes, zoals aanbevolen door de geselecteerde richtlijnen, zijn samengevat in onderstaande tabel.

Tabel 15. Systolische en diastolische bloeddrukstreefwaarden volgens de richtlijnen

	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 cerebrovascular damage)	<80 (kidney, eye or 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

1.1.3.2.2. Wat zegt de consensusvergadering van 5 november 2015 - "Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie"

Wat de "Streefwaarde voor de behandeling van hypertensie bij een volwassene die lijdt aan type 2-diabetes" betreft, stelt het punt "3.4.1.2.3. Wat besluit de jury?":

In de richtlijnen worden striktere systolische en diastolische bloeddrukwaarden voorgesteld, wat de jury verbaast. Uit de RCT's die door de bibliografiegroep zijn geanalyseerd, blijkt meestal dat een striktere bloeddrukstreefwaarde geen voordelen biedt. Het bewijsniveau van die studies schommelt tussen zeer zwak tot matig. De Cochrane-studie is eerder voorstander van een klassieke bloeddrukstreefwaarde dan van een strikte bloeddrukstreefwaarde. In die Cochrane-analyse zijn de studies opgenomen die in de Europese richtlijnen worden vermeld, alsook andere studies die na de richtlijnen zijn gepubliceerd. Daarom raadt de jury aan om een streefwaarde van <140 mmHg en van <90 mmHg te behouden. (GRADE C, sterke aanbeveling)



1.1.3.2.3. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a)

De controle over de arteriële bloeddruk verbetert de cardiovasculaire prognose aanzienlijk bij de algemene populatie, en misschien nog meer bij diabetespatiënten (Ferrannini 2012, Mancia 2013, Scheen 2016b). De voorgestelde streefwaarden zijn echter minder strikt geworden, vooral bij diabetespatiënten met coronaire aandoeningen, waar gestreefd wordt naar bloeddrukwaarden onder 140/85 mmHg (tabel 16) (Mancia 2013).

Tabel 16. Aanbevelingen van de deskundige voor de beheersing van de arteriële bloeddruk (ABD) bij diabetespatiënten (Aangepast naar referenties Ryden 2013 en Scheen 2013a)

Aanbevelingen	Klasse	Bewijsniveau
De beheersing van de ABD is aanbevolen bij diabetespatiënten met een verhoogde bloeddruk om het risico op CV voorvallen te verlagen	I	A
Diabetespatiënten met verhoogde bloeddruk moeten op individuele basis behandeld worden met als doel een ABD lager dan 140/85 mmHg	I	A
Een combinatie van antihypertensiva moet gebruikt worden om de ABD te controleren	I	A
Een RAAS-remmer (ACE-remmers of ARA) is de eerste keuze bij de behandeling van hypertensie bij diabetespatiënten, vooral bij proteïnurie of microalbuminurie	I	A
Gelijktijdige toediening van twee RAAS-remmers moet vermeden worden bij diabetespatiënten	III	B

CV: cardiovasculair. RAAS: renine-angiotensine-aldosteronsysteem. ACE-remmer: angiotensineconverteerend enzymremmer. ARA: angiotensinereceptorantagonisten.

1.1.3.3. Lipiden

1.1.3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De streefwaarden voor LDL-cholesterol bij patiënten met diabetes, met of zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren of aanwezige cardiovasculaire ziekte, zoals aanbevolen door de geselecteerde richtlijnen, zijn samengevat in onderstaande tabel:

Tabel 1. LDL-C streefwaarden voor diabetici met of zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren, volgens de richtlijnen

	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

1.1.3.3.2. Wat zegt de consensusvergadering van 22 mei 2014 - Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen

Wat de vraag “Bestaan er specifieke waarden die voor de bestanddelen van de lipiden (LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, andere...) zijn gevalideerd?” betreft, stelt het punt “2.4.3. Wat besluit de jury?”:



De richtlijnen hebben een laag niveau van bewijskracht omdat ze niet gebaseerd zijn op gecontroleerde studies en ze het resultaat zijn van vergaderingen van deskundigen. Noch de deskundigen, noch de bibliografiegroep hebben klinisch gevalideerde streefwaarden voorgesteld.

Aanbeveling

De jury beveelt geen systematische dosisbepaling aan van biologische parameters (TC, LDL,...) met het oog op het bereiken van een streefwaarde, maar dit kan wel worden uitgevoerd om de therapietrouw van de patiënt te evalueren en te verbeteren in het kader van de relatie dokter-patiënt.

En bij de vraag over de “Werkzaamheid en veiligheid voor bepaalde subgroepen van patiënten” besluit de jury in punt 4.2.3. betreffende patiënten met diabetes:

De jury beveelt aan om alle patiënten met type 2-diabetes en patiënten met type 1-diabetes met tekenen van microangiopathie of met een geassocieerde majeure risicofactor te beschouwen als patiënten met een hoog tot zeer hoog risico op cardiovasculaire complicaties.

De streefwaarden voor cholesterol die in de literatuur vooropgesteld worden, zijn tentatief en gebaseerd op consensus.

Bij nieuw ontstane type 2-diabetes onder statinetherapie wordt aanbevolen de therapie verder te zetten (*GRADE B, sterke aanbeveling*).

Bij de beslissing om therapie op te starten moet rekening gehouden worden met het profiel van de patiënt (levensverwachting, voedingstoestand, comorbiditeit...) en met de andere risicofactoren die eveneens adequaat moeten worden aangepakt.

1.1.3.3.3. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a)

De laatste Europese aanbevelingen omtrent de behandeling van dyslipidemie in de algemene populatie en bij diabetespatiënten werden gepubliceerd in 2011 (Reiner 2011). De Amerikanen hebben in 2013 ietwat verschillende aanbevelingen voorgesteld, waarin ze de voorkeur geven aan een vermindering van 50 % van de LDL-cholesterolspiegel boven het bereiken van een streefwaarde (Stone 2014). Om verschillende redenen die werden verduidelijkt in een vorig artikel (Descamps 2014), heeft een groep multidisciplinaire Belgische deskundigen echter beslist om zich aan te sluiten bij de Europese aanbevelingen (Reiner 2011). Diabetespatiënten hebben een bijzondere plaats in deze aanbevelingen en worden ingedeeld in twee categorieën: zeer hoog cardiovasculair risico of hoog cardiovasculair risico. Bij patiënten met een zeer hoog risico (combinatie van meerdere risicofactoren, aanwezigheid van een cardiovasculaire complicatie, aantasting van een doelorgaan, nierinsufficiëntie inclusief microalbuminurie of proteïnurie) is de streefwaarde voor LDL cholesterol <70 mg/dL of een verlaging van minstens 50% van het oorspronkelijke percentage. Bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico is de waarde <100 mg/dL. De concentratie aan non-HDL-cholesterol kan een alternatief doel vormen voor de diabetespatiënt.

**Tabel 18.** Aanbevelingen van de deskundige voor de controle van het lipidenprofiel bij de patiënt met type 2-diabetes (T2D). (Aangepast naar referenties Ryden 2013 en Scheen 2013a)

Aanbevelingen	Klasse	Bewijsniveau
Het gebruik van statines bij patiënten met T2D en een zeer hoog risico (gedocumenteerde CV aandoeningen, ernstige nierinsufficiëntie, een of meerder CV risicofactoren en/of aantasting van een doelorgaan) met een streefdoel voor LDL-cholesterol <70 mg/dL (<1,8 mmol/L) of, indien niet mogelijk, een verlaging van $\geq 50\%$ van LDL-cholesterol	I	A
Het gebruik van statines bij patiënten met T2D met een hoog risico (zonder andere CV risicofactor en zonder letsel aan doelorganen) met een streefdoel voor LDL-cholesterol <100 mg/dL (<2,5 mmol/L)	I	A
Als secundaire doelstelling kan een non-HDL-cholesterolwaarde <100 mg/dL (<2,6 mmol/L) nagestreefd worden bij diabetespatiënten met een zeer hoog risico <130 mg/dL (<3,3 mmol/L) en bij diabetespatiënten met een hoog risico	IIb	C
De statinebehandeling intensiveren alvorens de combinatie met ezetimibe te overwegen	IIa	C
Het wordt momenteel niet aanbevolen om bij patiënten met T2D geneesmiddelen te gebruiken die de HDL-cholesterol doen toenemen als preventie van CV aandoeningen	III	A

CV: cardiovasculair, T2D: type 2-diabetes

1.1.3.4. Bloedplaatjesaggregatieremmers

1.1.3.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er is geen literatuurstudie gebeurd voor deze gegevens.

1.1.3.4.2. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a)

Patiënten met type 2-diabetes hebben een hoger risico op trombose. De noodzaak van het voorschrift van stollingsremmers voor elke diabetespatiënt en de beste keuze voor het geneesmiddel of voor de therapeutische combinatie is het onderwerp geweest van vele discussies. Volgens de laatste aanbevelingen (Ryden 2013) is het niet aangeraden om aspirine voor te schrijven aan diabetespatiënten met een laag cardiovasculair risico. Dit kan wel op individuele basis overwogen worden voor de primaire preventie bij diabetespatiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico en systematisch als secundaire preventie, met een dagelijkse dosis van 75-160 mg. De toevlucht tot andere, krachtigere antiaggregantia (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) kan in bijzondere omstandigheden overwogen worden (tabel 19).



Tabel 19. Aanbevelingen van de deskundige betreffende gebruik van antiaggregantia bij de diabetespatiënt. (Aangepast naar referenties Ryden 2013 en Scheen 2013a)

Aanbevelingen	Klasse	Bewijsniveau
Een antiaggregantiabehandeling met aspirine bij diabetespatiënten met een laag cardiovasculair risico wordt niet aanbevolen	III	A
Een antiaggregantiabehandeling als primaire preventie bij diabetespatiënten met een hoog risico moet individueel afgewogen worden.	IIb	C
Aspirine in een dosis van 75 tot 160 mg/dag is aanbevolen bij diabetespatiënten als secundaire preventie	I	A
Een receptorantagonist P2Y12 wordt aanbevolen bij diabetespatiënten na een acuut coronair syndroom (een jaar lang) en na angioplastiek (de duur is afhankelijk van het type stent) Bij patiënten die angioplastiek ondergingen voor een acuut coronair syndroom, moet de voorkeur uitgaan naar prasugrel of ticagrelor	I	A
Clopidogrel wordt aanbevolen als alternatieve antiaggregantiatherapie in geval van aspirine-intolerantie	I	B

1.1.3. Wat besluit de jury?

Type 2-diabetes is een complexe aandoening, gekenmerkt door een pathogenese die veel ingewikkelder is dan wat vroeger in het klassieke model insuline resistentie / β -celfalen werd gedacht. Centraal staat echter, meer dan wat vroeger werd gedacht, de progressieve achteruitgang van de β -celactiviteit waardoor er een progressieve achteruitgang van de metabole controle is en meestal ook de noodzaak tot progressieve intensificatie van de behandeling.

Het ingewikkeld pathogenetisch mechanisme en de talrijke comorbiditeiten en verwickelingen maken van de behandeling van type 2-diabetes een complexe zaak.

Alle richtlijnen stellen dat een doelmatige behandeling van type 2-diabetes moet nagestreefd worden. Hierbij moet niet alleen rekening gehouden worden met glycemische doelstellingen maar eveneens met doelstellingen op gebied van bloeddruk, lipiden en gezonde levensstijl waaronder gewichtsreductie. De STENO 2-studie suggereert dat een multifactoriële aanpak van type 2-diabetes patiënten (met microalbuminurie) een daadwerkelijke reductie geeft van zowel cardiovasculaire harde eindpunten en mortaliteit.

Het glycemisch streefdoel wordt in eerste instantie gebaseerd op de bepaling van het HbA_{1c}, op voorwaarde dat deze betrouwbaar kan bepaald worden. Indien dit niet kan (bijv. bij nierinsufficiëntie, anemie,...), gebruiken we de streefwaarden voor nuchtere en postprandiale glycemie. Deze laatste worden eveneens gebruikt om bij te sturen als er een grote glycemievariabiliteit is en/of wanneer er te veel hypoglycemieën voorkomen.

De diversiteit van de klinische conditie van de patiënten met type 2-diabetes noodzaakt een individualisering van de streefwaarden. De criteria voor individualisering worden verder besproken.

De jury adviseert, in navolging van de meeste consensus- en opinieteksten

- een waarde voor het HbA_{1c} <7% na te streven als algemeen streefdoel.
- Bij een strikte streefwaarde wordt voor een waarde <6,5%
- en bij minder strikte voor een waarde tot 8% geopteerd (*GRADE B, sterke aanbeveling*).



Voor de streefwaarden van bloeddruk, baseert de jury zich op de literatuur en op het jurybesluit van de consensus tekst “Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie, vergadering dd. 5/11/2015”: streefwaarde bloeddruk <140/90 mmHg (*GRADE C, sterke aanbeveling*). Bij aanwezigheid van microvasculaire complicaties, in het bijzonder aanwezigheid van microalbuminurie, of bij een hoog cerebrovasculair risico en/of cardiovasculair antecedent wordt een diastolische druk van 85 mmHg nagestreefd (*zwakke aanbeveling*).

Voor de lipiden neemt de jury de tekst over uit de consensus “Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen, dd. 22/5/2014”: De jury beveelt geen systematische dosisbepaling aan van biologische parameters (TC, LDL,...) met het oog op het bereiken van een streefwaarde, maar dit kan wel worden uitgevoerd om de therapietrouw van de patiënt te evalueren en te verbeteren in het kader van de dokter-patiënt-relatie. (*zwakke aanbeveling*)

De jury beveelt aan om alle patiënten met type 2-diabetes en patiënten met type 1-diabetes met tekenen van microangiopathie of met een geassocieerde majeure risicofactor te beschouwen als patiënten met een hoog tot zeer hoog risico op cardiovasculaire verwickelingen.

De streefwaarden voor cholesterol die in de literatuur vooropgesteld worden, zijn tentatief en gebaseerd op consensus.

Richtlijnen voor voedingshygiëne zijn essentieel in het kader van diabetescontrole, maar ook in het kader van de preventie van cardiovasculaire aandoeningen in het algemeen: deze richtlijnen moeten bij elke consultatie besproken worden.

Gewichtsdoelstellingen:

- Bij patiënten met een start BMI >25 kg/m² wordt gestreefd naar een gewichtsreductie van 5 - 10%.
- Bij patiënten met een BMI <25 kg/m² streven we naar gewichtsbehoud.

Levensstijldoelstellingen:

- rookstop moet nagestreefd worden bij elke diabetespatiënt.
- lichaamsbeweging: streven naar matig actieve beweging, minimaal 150 minuten per week

Bloedplaatjesaggregatieremmers: enkel bij personen met cardiovasculaire ziekte

Tabel 20. Samenvattend: algemene streefwaarden

Parameter	Streefdoel
HbA _{1c}	7 %
Glycemie nuchter	70-130 mg/dL
Glycemie postprandiaal	<180 mg/dL
Bloeddruk	140/90 mmHg 140/85 mmHg bij microvasculaire complicaties en/of hoog cerebrovasculair risico
Levensstijlaanpassingen	Gewichtsreductie 5-10% als BMI >25 kg/m ² Lichaamsbeweging: 150 minuten/week Rookstop
Bloedplaatjes aggregatieremmers	Enkel bij cardiovasculaire ziekte



1.2. Hoe de doelstellingen te bereiken?

1.2.1. Hoe de algemene doelstellingen bereiken?

1.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werd over dit onderwerp geen literatuurstudie uitgevoerd.

1.2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a)

Een belangrijk onderdeel van de therapie zijn de richtlijnen voor voedingshygiëne die essentieel zijn in de behandeling van een patiënt met type 2-diabetes. Deze omvatten een dieet en lichaamsbeweging (Look 2013).

Het is raadzaam om een evenwichtige voedingsgewoonte aan te moedigen. Dit houdt vaak een vermindering van calorieën in om gewichtsverlies te bevorderen (bij patiënten met overgewicht of obesitas, oftewel 80% van de personen met type 2-diabetes), en vaak ook een vermindering van verzadigde vetten en suikers met een hoge glycemische index. Regelmatige lichaamsbeweging wordt ook aanbevolen bij patiënten die weinig bewegen. (Colberg 2010)

Om de slaagkans van een algemene aanpak van een volwassen patiënt met type 2-diabetes te verhogen, zijn er twee belangrijke methoden die elkaar aanvullen: een individuele aanpak gericht op de patiënt en een collectieve aanpak om de zorgverleners te betrekken. Enerzijds wordt de patiënt betrokken en gemotiveerd met een "therapeutische voorlichting" die zo mogelijk door een multidisciplinair (of beter een interdisciplinair) team wordt gegeven met de nadruk op therapietrouw (Scheen 2010); anderzijds een "shared care" benadering voor een betere integratie van de zorgverlening door de eerste- en tweedelijnsartsen en door al het paramedisch personeel om klinische inertie te voorkomen (Goderis 2015).

Vanuit het oogpunt van de patiënt is het essentieel dat hij persoonlijk betrokken wordt bij zijn behandeling ("empowerment") (Khazrai 2015). Hij zal des te meer gemotiveerd zijn omdat hij voorgelicht is over de doelstellingen en werkwijzen van de behandeling. Het behoud en de verbetering van de levenskwaliteit zijn weliswaar subjectieve prioriteiten waar men beslist rekening mee dient te houden.

De verbetering van de levensstijl blijft de hoeksteen van de benadering van de diabetespatiënt met risico op een cardiovasculaire pathologie of die er reeds aan lijdt. Deze strategie werd met enig succes getest in het LOOK-AHEAD-onderzoek, hoewel het niet mogelijk was om een daling van de cardiovasculaire mortaliteit aan te tonen na een waarschijnlijk te korte opvolging van ongeveer 9,6 jaar. Het doel is te stoppen met roken, een gezondere voeding van het mediterrane type na te streven (Esposito 2014), en regelmatige lichaamsbeweging aan te moedigen (Colberg 2010) (tabel 21). De hoeveelheid en vooral het type geconsumeerde vetten zijn belangrijk. In geval van overgewicht of obesitas kan gewichtsverlies enkel een positieve invloed hebben op meerdere cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten met type 2-diabetes en op het risico om type 2-diabetes te krijgen bij prediabetespatiënten (zie verder: hoofdstuk 1.1.3.1.2.). Regelmatige lichaamsbeweging, aangepast aan elke patiënt, moet ook aangeraden worden, waarbij de nadruk niet alleen gelegd wordt op een verbetering van de glycemie, maar ook van een aantal cardiovasculaire risicofactoren (Colberg 2010).

Als de voedingshygiëne wordt nageleefd, kunnen de farmacologische behandelingen, met name bloedsuikerverlagende middelen, afgebouwd worden (Esposito 2014). Men kan echter alleen maar constateren dat de geleverde inspanningen niet volstaan, niet alleen door een gebrek aan motivatie bij



de patiënten, maar ook omdat onze consumptiemaatschappij een rijke voeding en een sedentair leven bevordert.

Tabel 21. Door de deskundige aanbevolen voedingshygiëne voor de diabetespatiënt (Aangepast naar referenties Ryden 2013 en Scheen 2013a)

Aanbevelingen	Klasse	Bewijsniveau
Stoppen met roken, met de hulp van een gespecialiseerde structuur, wordt aanbevolen aan alle patiënten met diabetes mellitus en glucose-intolerantie	I	A
Voor de preventie van T2D en de controle van diabetes: <ul style="list-style-type: none"> - totale lipidenconsumptie <35% - verzadigde vetten <10% - mono-onverzadigde vetzuren > 10% van de totale energie 	I	A
Voor de preventie van T2D en de beheersing van diabetes, zou de inname van voedingsvezels > 40 g/dag (of 20g/1000 Kcal/dag) moeten zijn	I	A
Elk dieet dat als doel heeft de calorie-inname te verminderen, kan aanbevolen worden tegen overgewicht bij de diabetespatiënt	I	B
Aanvullende inname van vitaminen of sporenelementen om het risico op T2D of CV aandoeningen bij de diabetespatiënt te verminderen, wordt niet aanbevolen	III	B
Matige tot intensieve lichaamsbeweging langer dan 150 minuten/week is aanbevolen voor de preventie en de controle van T2D en de preventie van CV aandoeningen bij diabetes	I	A
Training met aerobic- en uithoudingsoefeningen (bij voorkeur een combinatie) zijn aanbevolen voor de preventie van T2D en de controle van diabetes	I	A

T2D: type 2-diabetes. CV: cardiovasculair.

En de deskundige besluit hierbij:

In de afgelopen 20 jaar is er aanzienlijke vooruitgang geboekt, zoals blijkt uit de overlevingskrommen van de daling van cardiovasculaire complicaties met de tijd. De daling is duidelijker bij de populatie met type 2-diabetes dan bij de algemene populatie zonder diabetes (Gregg 2014).

1.2.2. Hoe de glycemische doelen bereiken?

1.2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Alle geselecteerde richtlijnen stellen voor om de keuze van geneesmiddel te baseren op kenmerken van de patiënt (comorbiditeiten, voorkeur, lichaamsgewicht, risico op hypoglycemie) en het geneesmiddel (werkzaamheid, risico op (veroorzaken van) hypoglycemie, effect op lichaamsgewicht, ongewenste effecten, contra-indicaties, kostprijs).

In één richtlijn waren GLP-1 receptoragonisten een mogelijke keuze in monotherapie (AACE/ACE 2015).

In 3 richtlijnen was een GLP-1 receptoragonist een mogelijke keuze in bithherapie, na monotherapie met metformine (CDA 2013, ADA 2016, EASD/ADA 2015).

In één richtlijn was een GLP-1 receptoragonist enkel een mogelijke therapeutische keuze in trithherapie, na bithherapie met twee orale geneesmiddelen (Domus Medica 2015).

In één richtlijn is een GLP-1 receptoragonist enkel een mogelijke keuze als vierde stap, na falen van tritherapie (NICE 2015).

Geen van de richtlijnen spreken een voorkeur uit voor een specifieke GLP-1 receptoragonist.

Onderstaande tabel, die ook door een aantal deskundigen aangehaald werd, komt uit de ADA/EASD-richtlijn 2015.

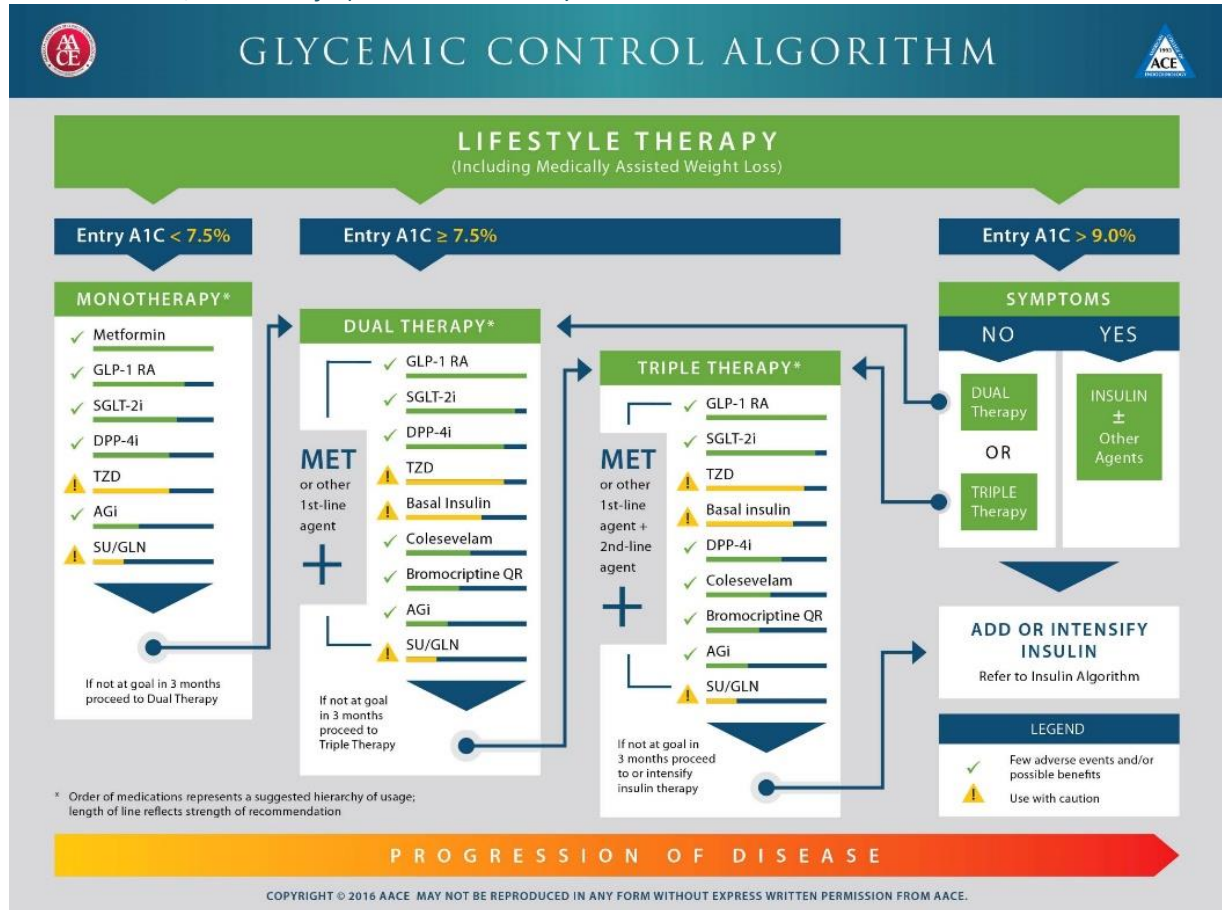
Tabel 22. ADA/EASD-richtlijn (Inzucchi 2015b)

	Healthy eating, weight control, increased physical activity, and diabetes education					
Mono-therapy	Metformin Efficacy ⁺ high Hypo risk low risk Weight neutral / loss Side effects GI / lactic acidosis Costs ⁺ low					
	<i>If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):</i>					
Dual therapy[†]	Metformin + Sulfonylurea Efficacy ⁺ high Hypo risk moderate risk Weight gain Side effects hypoglycemia Costs ⁺ low	Metformin + Thiazolidinedione Efficacy ⁺ high Hypo risk low risk Weight gain Side effects edema, HF, fxs Costs ⁺ low	Metformin + DPP-4 inhibitor Efficacy ⁺ intermediate Hypo risk low risk Weight neutral Side effects rare Costs ⁺ high	Metformin + SGLT2 inhibitor Efficacy ⁺ intermediate Hypo risk low risk Weight loss Side effects GU, dehydration Costs ⁺ high	Metformin + GLP-1 receptor agonist Efficacy ⁺ high Hypo risk low risk Weight loss Side effects GI Costs ⁺ high	Metformin + Insulin (basal) Efficacy ⁺ highest Hypo risk high risk Weight gain Side effects hypoglycemia Costs ⁺ variable
	<i>If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):</i>					
Triple therapy	Metformin + Sulfonylurea + TZD or DPP-4-i or SGLT2-i or GLP-1-RA or Insulin [§]	Metformin + Thiazolidinedione + SU or DPP-4-i or SGLT2-i or GLP-1-RA or Insulin [§]	Metformin + DPP-4 inhibitor + SU or TZD or SGLT2-i or Insulin [§]	Metformin + SGLT2 inhibitor + SU or TZD or DPP-4-i or Insulin [§]	Metformin + GLP-1 receptor agonist + SU or TZD or Insulin [§]	Metformin + Insulin (basal) + TZD or DPP-4-i or SGLT2-i or GLP-1-RA
	<i>If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to injectables; (2) on GLP-1-RA, add basal insulin; or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1-RA or mealtime insulin. In refractory patients consider adding TZD or SGLT2-i:</i>					
Combination injectable therapy[‡]	Metformin + Basal insulin + Mealtime insulin or GLP-1-RA					

Onderstaande tabel komt uit de AACE/ACE-richtlijn.

De jury opteerde voor de tabel uit de richtlijn 2016, aangehaald door de deskundige, in vervanging van de tabel uit de richtlijn 2015, die in de literatuurstudie terug te vinden is (te wijten aan de zoekdatum van de literatuurstudie).

Tabel 23. AACE/ACE-richtlijn (Handelsman 2015)



1.2.2.2. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a, Van Gaal 2016)

1.2.2.2.1. Scheen

In de meeste gevallen neemt de insulinesecretie in de jaren na de diagnose van type 2-diabetes geleidelijk af, wat leidt tot een bijna onvermijdelijke teloorgang van het glycemisch evenwicht. Als gevolg moet de bloedsuikerverlagende behandeling steeds versterkt worden. In dit geval zal de behandeling complexer, duurder en helaas ook minder performant zijn.

Een belangrijk onderdeel van de therapie zijn de essentiële richtlijnen voor voedingshygiëne in de behandeling van een patiënt met type 2-diabetes. Deze omvatten een dieet en lichaamsbeweging (Look 2013). Het is raadzaam om een evenwichtige voedingsgewoonte aan te moedigen, wat vaak een vermindering van calorieën inhoudt om gewichtsverlies te bevorderen (bij patiënten met overgewicht of obesitas, oftewel 80% van de personen met type 2-diabetes), met vaak ook een vermindering van verzadigde vetten en suikers met een hoge glycemische index. Regelmatige lichaamsbeweging is ook aanbevolen bij patiënten die meestal weinig bewegen (Colberg 2010).

Als deze maatregelen voor levenshygiëne niet volstaan, moet een farmacologische behandeling ingesteld worden.



Zoals vermeld, wordt de behandeling steeds complexer naarmate de aandoening evolueert, gaande van een monotherapie (met metformine als eerste keuze) naar bitherapie, naar ten slotte een orale tritherapie. Er is dan nog de mogelijkheid om injecteerbare geneesmiddelen te gebruiken, zoals traditioneel enkel insuline (met verschillende mogelijke injectieschema's) en sinds enkele jaren GLP-1 receptoragonisten als alternatief (Inzucchi 2012, Inzucchi 2015b, Garber 2016). Deze farmacologische behandelingen dienen om de hyperglycemie zo goed mogelijk onder controle te houden, zowel op de nuchtere maag als na een maaltijd, om het gehalte aan geglyceerd hemoglobine (HbA_{1c}) zo dicht mogelijk bij de normale waarden te houden (geïndividualiseerde aanpak aanbevolen), maar tegelijkertijd ook hypoglycemie te vermijden (zie hieronder) (Inzucchi 2012, Inzucchi 2015b, Garber 2016).

De behandeling van hyperglycemie bij patiënten met type 2-diabetes is het onderwerp van een "consensus statement" van een raad van deskundigen van ADA en EASD gepubliceerd in 2012 (Inzucchi 2012) en bijgewerkt in 2015 (Inzucchi 2015b). Dit document legt de nadruk op een patiëntgerichte benadering, door enerzijds de HbA_{1c}-doelwitten te individualiseren naargelang van het specifieke profiel van elke patiënt en anderzijds te argumenteren voor de keuze van een farmacologische aanpak met een stapsgewijze verhoging. De streefwaarde van HbA_{1c} is over het algemeen <7%, maar men moet rekening houden met de leeftijd van de patiënt, de duur van zijn diabetes, het risico op hypoglycemie en de aanwezigheid van comorbiditeiten (tabel 13). Metformine is de eerste keuze bij patiënten met type 2-diabetes, na onderzoek van de nierfunctie (Inzucchi 2012, Inzucchi 2015b). Sinds de resultaten van het grote onderzoek "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS) wordt metformine beschouwd als het middel met het beste voordeel-risicoprofiel, in afwezigheid van een ernstige nierinsufficiëntie (<30 mL/minuut klaring) of een onstabiele hemodynamische toestand. Deze is doeltreffend en zelfs goed verdraagbaar gebleken bij risicopopulaties (bejaarde patiënten, patiënten met kransslagaderaandoeningen, lichte tot matige nierinsufficiëntie of stabiel hartfalen) (Scheen 2013b). Het voordeel is dat het geen hypoglycemie of gewichtstoename veroorzaakt (over het algemeen wordt zelfs een lichte gewichtsafname waargenomen) en het is goedkoop, wat het dus een onbetwiste eerste keuze maakt. De keuze tussen de diverse geneesmiddelcombinaties als de monotherapie met metformine faalt, is daarentegen moeilijker: niet minder dan zes mogelijkheden voor de clinicus (en nog meer in de Verenigde Staten met geneesmiddelen die in Europa niet in de handel verkrijgbaar zijn) (Inzucchi 2012, Inzucchi 2015b, Garber 2016). De keuze werd gebaseerd op een aantal relatief "zwakke" klinische criteria.

1.2.2.2. Van Gaal

Volgens de AACE (American Association of Clinical endocrinologists) wordt bij pas gediagnosticeerde patiënten met diabetes de geïndividualiseerde streefwaarde zelfs bepaald door de baseline waarden voor metabole controle HbA_{1c}.

Bij een HbA_{1c} beneden de 7,5% wordt monotherapie aanbevolen en bij een HbA_{1c} boven de 7,5% wordt een initiële bitherapie aanbevolen, waarin de AAC een specifieke voorkeursvolgorde voor behandeling aangeeft inclusief het vroege gebruik van GLP-1 receptoragonisten. Er wordt zelfs van initiële triple therapie gewag gemaakt bij zeer hoge basiswaarden.

1.2.3. Hoe de niet glycemische doelen bereiken?

1.2.3.1. Gewicht

1.2.3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werd over dit onderwerp geen literatuurstudie uitgevoerd.



1.2.3.1.2. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a)

Tabel 24. Richtlijnen voor voedingshygiëne door de deskundige aanbevolen voor de diabetespatiënt (Aangepast naar referenties Ryden 2013 en Scheen 2013a)

Aanbevelingen	Klasse	Bewijsniveau
Voor de preventie van T2D en de controle van diabetes, <ul style="list-style-type: none">- totale lipidenconsumptie <35%- verzadigde vetten <10%- mono-onverzadigde vetzuren > 10% van de totale energie	I	A
Voor de preventie van T2D en de beheersing van diabetes moet de inname aan voedingsvezels >40 g/dag (of 20 g/1000 kcal/dag) bedragen	I	A
Elk dieet dat als doel heeft de calorie-inname te verminderen, kan aanbevolen worden om overgewicht bij de diabetespatiënt te verlagen	I	B

1.2.3.2. Bloeddruk

1.2.3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werd over dit onderwerp geen literatuurstudie uitgevoerd.

1.2.3.2.2. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a)

Het controleren van de arteriële bloeddruk verbetert de cardiovasculaire prognose aanzienlijk in de algemene populatie en misschien nog meer bij diabetespatiënten (Ferrannini 2012, Mancina 2013, Scheen 2016b). De voorgestelde doelwitten zijn echter minder strikt geworden, vooral bij diabetespatiënten met coronaire aandoeningen, waar gestreefd wordt naar een verlaging van de bloeddruk onder 140/85 mmHg (tabel 16) (Mancina 2013). Vaak moeten antihypertensiva gecombineerd worden, en dit dan altijd met een remmer van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS), zeker als er sprake is van microalbuminurie of proteïnurie. De dubbele blokkade van het RAAS-systeem wordt niet meer aanbevolen bij diabetespatiënten. Een behandeling met cardioselectieve bètablokkers is niet tegenaangewezen bij diabetespatiënten, zelfs behandeld met insuline, als er geen cardiologische indicatie is. Het risico op hypoglycemie als gevolg van selectieve bèta1-blokkers blijkt zeer laag te zijn ten opzichte van de voordelen van deze stoffen (Tsujiimoto 2016).

De controle van de arteriële bloeddruk bij type 2-diabetespatiënten is niet enkel belangrijk om het cardiovasculaire risico te verlagen, maar ook het risico op progressie naar terminale nierinsufficiëntie, zoals aangetoond in meerdere onderzoeken uitgevoerd met verschillende antihypertensiva, waaronder vooral RAAS-inhibitoren (Ferrannini 2012). Een positief effect van de beheersing van de arteriële bloeddruk op de evolutie van diabetische retinopathie werd ook gemeld.



Tabel 16. Aanbevelingen van de deskundige voor de beheersing van de arteriële bloeddruk (ABD) bij diabetespatiënten (Aangepast naar referenties Ryden 2013 en Scheen 2013a)

Aanbevelingen	Klasse	Bewijsniveau
De beheersing van de ABD is aanbevolen bij diabetespatiënten met een verhoogde bloeddruk om het risico op CV voorvallen te verlagen	I	A
Diabetespatiënten met verhoogde bloeddruk moeten op individuele basis behandeld worden met als doel een ABD lager dan 140/85 mmHg	I	A
Een combinatie van antihypertensiva moet gebruikt worden om de ABD te controleren	I	A
Een RAAS-remmer (ACE-remmers of ARA) is de eerste keuze bij de behandeling van hypertensie bij diabetespatiënten, vooral bij proteïnurie of microalbuminurie	I	A
Gelijktijdige toediening van twee RAAS-remmers moet vermeden worden bij diabetespatiënten	III	B

CV: cardiovasculair. RAAS: renine-angiotensine-aldosteronsysteem. ACE-remmer: angiotensineconverterend enzymremmer. ARA: angiotensinereceptorantagonisten.

1.2.3.3. Lipiden

1.2.3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werd over dit onderwerp geen literatuurstudie uitgevoerd.

1.2.3.3.2. Wat zegt de consensusvergadering van 22 mei 2014 - Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen?

- Jurybesluit en aanbeveling i.v.m. gebruik van een statine (Punt 2.1.3. “Wat besluit de jury?”):

Een statinebehandeling wordt aanbevolen voor alle patiënten met cardiovasculaire voorgeschiedenis (met uitzondering van hemorragisch CVA). Een statine wordt ook aanbevolen voor patiënten zonder voorgeschiedenis, maar met een verhoogd risico. Het is belangrijk dat de behandelende arts het individueel risico bepaalt en dit aan zijn patiënt uitlegt in termen van aantal te behandelen patiënten voor het voorkomen van een voorval. *(Sterke aanbeveling)*

In elk geval moeten maatregelen op gebied van hygiëne en voeding worden genomen en regelmatig geëvalueerd met de patiënt. Deze noodzakelijk veranderingen in levenswijze kunnen in geen geval worden vervangen door een statine.

- Jurybesluit en aanbeveling i.v.m. krachtig statine (Punt 2.2.3. “Wat besluit de jury?”):

Het is niet bewezen bij patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekten dat een behandeling met hooggedoseerd statine doeltreffender zou zijn dan een behandeling met klassieke doses op het vlak van cardiovasculaire of algehele mortaliteit. Nochtans treedt er een statistisch significante daling op van grote coronaire en vasculaire voorvallen bij deze patiënten. *(GRADE B)*

Wij beschikken over onvoldoende gegevens voor patiënten zonder coronaire voorgeschiedenis.

Wat betreft de vergelijking tussen de verschillende statines, beschikken we niet over klinische gegevens. Er bestaan wel degelijk farmacologische verschillen (sterkte) wat betreft de vermindering van LDL-C hetgeen echter een intermediair eindpunt vormt.



- Jurybesluit en aanbeveling i.v.m. hooggedoseerd statine:

Uitsluitend te overwegen in geval van voorgeschiedenis van coronaire hartziekten (*GRADE A, sterke aanbeveling*).

- Jurybesluit en aanbeveling i.v.m. combinatietherapie (Punt 2.3.3. “Wat besluit de jury?”):

Geen enkel klinisch gegeven is beschikbaar betreffende ezetimibe.

De combinatie statine + fibraat heeft haar doeltreffendheid niet bewezen in vergelijking met monotherapie met statine bij patiënten met type 2-diabetes (*GRADE B*). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor andere types patiënten.

Evenzo werd voor de combinatie statine-ezetimibe niet meer doeltreffendheid bewezen dan voor monotherapie met statine. (*GRADE C*)

Aanbeveling

Het gebruik van fibraten en ezetimibe alleen of gecombineerd met een statine wordt niet aanbevolen. (*Sterke aanbeveling*)

1.2.3.3.3. Wat zegt de deskundige? (Scheen 2016a)

In alle gevallen moet een statine worden voorgeschreven, waarvan de dosis getitreerd moet zijn om de doelstelling te halen, voordat toevoeging van ezetimibe wordt overwogen (tabel 18). De plaats van fibraten lijkt beperkt, vooral na publicatie van de resultaten van het ACCORD-LIPID-studie, waar toevoeging van fenofibraat aan simvastatine geen significante daling van cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit heeft teweeggebracht (Ginsberg 2010).

1.2.4. Wat besluit de jury: hoe de doelstellingen bereiken?

1.2.4.1. In eerste instantie wil de jury er op wijzen dat een multifactoriële aanpak noodzakelijk is.

Door de complexiteit van de aandoening en daarmee gepaard gaande behandeling, is een engagement van de patiënt in de behandeling noodzakelijk. Educatie en dieetadvies moeten van bij de aanvang ingebed zijn in de behandeling; tevens moet het belang van voldoende lichaamsbeweging bij elke raadpleging benadrukt worden.

Aangezien diabetes meerdere systemen aantast, en een vroegtijdige, aangepaste behandeling belangrijk is om complicaties te voorkomen, moet de behandeling multidisciplinair zijn en moet de verantwoordelijkheid voor de behandeling gespreid worden over de zorgverleners. Het is fundamenteel om de patiënt te betrekken bij zijn behandeling. Het zorgtraject is gericht op de optimalisatie van deze multidisciplinaire behandeling.

NB: De zorgtrajecten komen laat op gang bij de behandeling van diabetespatiënten omdat het enkel patiënten betreft die een insulinebehandeling volgen of aan het overstappen zijn, omdat hun orale behandelingen onvoldoende controle bieden.

Zie: <http://www.zorgtraject.be/NL/Patienten/Diabetes/default.asp>

1.2.4.2. Concreet vraagt deze aanpak

1.2.4.2.1. Algemene maatregelen

- a. Rookstop, waarbij rookstopbegeleiding aan te bevelen is
- b. Dieet
 - Een evenwichtig dieet met als streefdoel het bereiken van een gewichtsreductie van 5-10% van het lichaamsgewicht bij BMI >25



- Welk dieet: er zijn in de literatuur geen specifieke aanbevelingen omtrent het type dieet dat moet gevolgd worden
Omwille van cardiovasculaire risicoreductie is het wel aan te bevelen:
 - een verminderde inname van verzadigde vetten en meer onverzadigde vetten
 - algemene vermindering van vetinname
 - Elke patiënt moet (minstens eenmaal) bij een diëtiste begeleid worden
- c. Lichaamsbeweging:
- Minimaal 150 minuten lichaamsbeweging per week
 - matig tot intensieve lichaamsbeweging
 - combinatie van duur en krachttraining genieten de voorkeur (consensus hypertensie¹⁵)
 - bij sterk sedentaire patiënten, patiënten met obesitas en/of patiënten met belangrijke comorbiditeiten moet professionele begeleiding aanbevolen worden
- d. Educatie door een diabetesverpleegkundige moet ingebed zijn in de behandeling van type 2-diabetes van bij de diagnose met vooral aandacht voor empowerment en engagement van de patiënt in zijn behandeling
- e. Alle patiënten met een cardiovasculaire ziekte of antecedent hebben nood aan bloedplaatjesaggregatieremmers

1.2.4.2.2. Om de glycemische doelstellingen te bereiken en te behouden is een progressieve titratie van de medicatie noodzakelijk, startend met monotherapie waarbij voorkeur gegeven wordt aan metformine, evoluerend naar duo- en tritherapie om vervolgens verder te intensifiëren naar complexe insulineschema's.

Een herevaluatie van de glycemische en de algemene streefwaarden moet op regelmatige basis gebeuren om de behandeling bij te sturen. Een regelmatige controle van het HbA_{1c} en herevaluatie van de behandeling in functie van het individueel streefdoel van die patiënt kan therapeutische inertie voorkomen.

Algemeen stelt de jury een herevaluatie voor van het HbA_{1c} om de 3 maand. Wanneer minder strikte streefwaarden nagestreefd worden, kan deze periode verlengd worden tot 6 maand, eveneens wanneer een patiënt al langer zijn streefwaarden behaald heeft en behoudt. Anders gezegd, als er weinig evolutie is in het klinisch beeld en/of de glycemie/HbA_{1c}, kan de controlefrequentie aangepast worden naar 2-3 x per jaar.

Voor de titratie baseert de jury zich in principe op het ADA-schema. Hij is zich er van bewust dat de keuzemogelijkheden op individuele basis niet gebaseerd zijn op strikte en/of wetenschappelijke criteria.

1.2.4.2.3. Voor de medicamenteuze aanpak van bloeddruk en lipiden verwijst de jury naar de consensusvergaderingen die deze thema's hebben behandeld.

¹⁵ Consensusvergadering van 5.11.2015 "Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie": Fysieke activiteit wordt aanbevolen om de arteriële bloeddruk overdag te doen dalen. De literatuur is echter heterogeen; de gegevens betreffende de frequentie, de intensiteit en het soort activiteit worden niet gepreciseerd en zijn vooral gebaseerd op adviezen van experts. Momenteel lijkt op basis van bepaalde RCT's de minimaal aanbeveling overeen te stemmen met een activiteitsniveau dat schommelt tussen 40-60% van het maximale zuurstofverbruik, met een frequentie van minstens twee sessies per week en een duur van minstens 30 minuten. (GRADE B, sterke aanbeveling)



2. Moeten de metabole therapeutische doelen (HbA_{1c}, gewicht, bloeddruk, lipidenprofiel) worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt

meer bepaald

- zijn leeftijd en/of frailty (kwetsbaarheid)
- hoe lang de diabetes al aanwezig is (bèta-celfunctie)
- de aanwezigheid van comorbiditeiten (cardiovasculaire aandoening, verhoogd cardiovasculair risico,...)
- beperkte nierfunctie
- overgewicht?

Nota

De precieze doelstellingen voor elk geneesmiddel afzonderlijk zullen in een andere vraag (meer bepaald vraag 3) worden gepreciseerd.

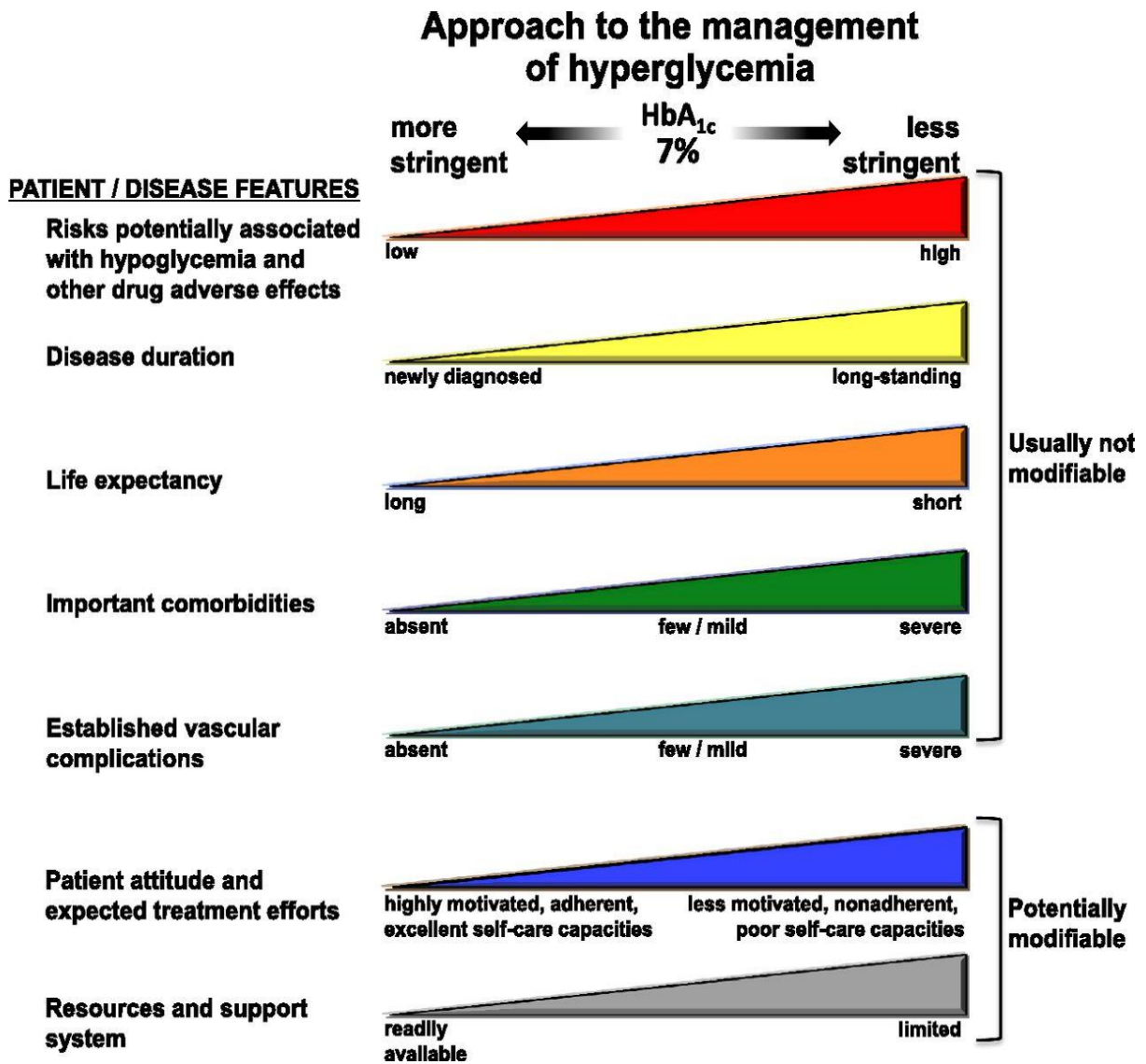
2.1. HbA_{1c}

2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Onderstaande figuur komt uit de ADA/EASD-richtlijn 2015, aangehaald in de literatuurstudie en door de deskundigen.



Figuur 1. Aanpassingen in functie van patiëntenkenmerken ADA/EASD-richtlijn (Inzucchi 2015a)



**Tabel 25. Samenvatting van patiëntenkenmerken**

-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 presence	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

**Tabel 26.** Standaard-streefwaarde, striktere en minder strikte HbA_{1c}-streefwaarden, volgens de richtlijnen

Guideline	More strict	Standard target	More relaxed
CDA 2013	≤6,5% (≤47,5 mmol/mol)	≤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	/	≤6,5% (≤ 47,5 mmol/mol)	7-8% (53 – 63,9 mmol/mol)

De meeste richtlijnen bepalen een glycemische streefwaarde voor de meeste patiënten, een striktere glycemische streefwaarde voor sommige patiënten, en een minder strikte glycemische streefwaarde voor anderen (CDA 2013, Domus Medica 2015, ADA 2016, EASD/ADA 2015, ESC/EASD 2013). NICE 2015 beveelt een algemeen HbA_{1c}-streefgebied aan tussen 6,5% (47,5 mmol/mol) en 7% (53 mmol/mol). AACE/ACE 2015 beveelt een standaard-streefwaarde aan van ≤6,5% (47,5 mmol/mol), en een minder strikt streefgebied van 7 – 8% (53 – 63,9 mmol/mol).

Twee richtlijnen stellen dat gezonde ouderen naar dezelfde waarden zouden moeten streven als andere patiënten (CDA 2013, ADA 2016).

Eén richtlijn stelt dat de streefwaarde ≥8,5% (69,4 mmol/mol) zou moeten zijn bij kwetsbare ouderen (CDA 2013).

Eén richtlijn beveelt geen striktere controle aan voor diabetici met een eGFR <45 mL/minuut. De HbA_{1c}-streefwaarde van deze populatie zou 7,0 tot 8,5% (53 – 69,4 mmol/mol) moeten zijn, afhankelijk van patiëntenkenmerken (ERBP 2015).

Er waren geen specifieke aanbevelingen over HbA_{1c}-streefwaarden bij obese personen.

2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gaal 2016)

Uit de ACCORD-studie werd duidelijk dat oudere patiënten met een langere diabetesduur en een hoog vooraf bestaand cardiovasculair risico geen baat hadden (geen significante risicoreductie) bij een agressieve therapie (ambitieuze goal HbA_{1c} <6%).

Als conclusie werd door verschillende auteurs gesteld dat de ACCORD-studie aangaf dat intensieve glycemiecontrole bij patiënten met type 2-diabetes met de eerder beschreven risicoprofilering eerder een negatief effect kan geven waar bij anderen een benefit kon worden verwacht, wat de belangrijkste bijdrage leverde voor het nieuwe concept dat de glycemie goals of targets absoluut dienden te worden geïndividualiseerd. Ook uit de VADT-studie werd via subgroepanalyse duidelijk dat een duidelijke cardiovasculaire benefit werd aangetoond bij patiënten met een kortere diabetesduur in tegenstelling tot een negatief effect bij deze met een langere diabetesduur.



2.2. Moet het metabole therapeutische doel HbA_{1c} worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt

meer bepaald:

2.2.1. Leeftijd en/of frailty (kwetsbaarheid)

2.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Twee richtlijnen stellen dat gezonde ouderen naar dezelfde waarden zouden moeten streven als andere patiënten (CDA 2013, ADA 2016).

Eén richtlijn stelt dat de streefwaarde <8,5% (69,4 mmol/mol) zou moeten zijn bij kwetsbare ouderen (CDA 2013).

Tabel 27. ADA 2016 behandelingsstreefwaarden bij ouderen

Patient characteristics/ health status	Rationale	Reasonable A1C goal‡	Fasting or preprandial glucose	Bedtime glucose	Blood pressure	Lipids
Healthy (few coexisting chronic illnesses, intact cognitive and functional status)	Longer remaining life expectancy	<7.5% (58 mmol/mol)	90–130 mg/dL (5.0–7.2 mmol/L)	90–150 mg/dL (5.0–8.3 mmol/L)	<140/90 mmHg	Statin unless contraindicated or not tolerated
Complex/intermediate (multiple coexisting chronic illnesses* or 2+ instrumental ADL impairments or mild-to-moderate cognitive impairment)	Intermediate remaining life expectancy, high treatment burden, hypoglycemia vulnerability, fall risk	<8.0% (64 mmol/mol)	90–150 mg/dL (5.0–8.3 mmol/L)	100–180 mg/dL (5.6–10.0 mmol/L)	<140/90 mmHg	Statin unless contraindicated or not tolerated
Very complex/poor health (LTC or end-stage chronic illnesses** or moderate-to-severe cognitive impairment or 2+ ADL dependencies)	Limited remaining life expectancy makes benefit uncertain	<8.5%† (69 mmol/mol)	100–180 mg/dL (5.6–10.0 mmol/L)	110–200 mg/dL (6.1–11.1 mmol/L)	<150/90 mmHg	Consider likelihood of benefit with statin (secondary prevention more so than primary)

This represents a consensus framework for considering treatment goals for glycemia, blood pressure, and dyslipidemia in older adults with diabetes. The patient characteristic categories are general concepts. Not every patient will clearly fall into a particular category. Consideration of patient and caregiver preferences is an important aspect of treatment individualization. Additionally, a patient's health status and preferences may change over time. ADL, activities of daily living.

‡A lower A1C goal may be set for an individual if achievable without recurrent or severe hypoglycemia or undue treatment burden.

*Coexisting chronic illnesses are conditions serious enough to require medications or lifestyle management and may include arthritis, cancer, congestive heart failure, depression, emphysema, falls, hypertension, incontinence, stage 3 or worse chronic kidney disease, myocardial infarction, and stroke. By "multiple," we mean at least three, but many patients may have five or more (27).

**The presence of a single end-stage chronic illness, such as stage 3–4 congestive heart failure or oxygen-dependent lung disease, chronic kidney disease requiring dialysis, or uncontrolled metastatic cancer, may cause significant symptoms or impairment of functional status and significantly reduce life expectancy.

†A1C of 8.5% (69 mmol/mol) equates to an estimated average glucose of ~200 mg/dL (11.1 mmol/L). Looser A1C targets above 8.5% (69 mmol/mol) are not recommended as they may expose patients to more frequent higher glucose values and the acute risks from glycosuria, dehydration, hyperglycemic hyperosmolar syndrome, and poor wound healing.

2.2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gaal 2016)

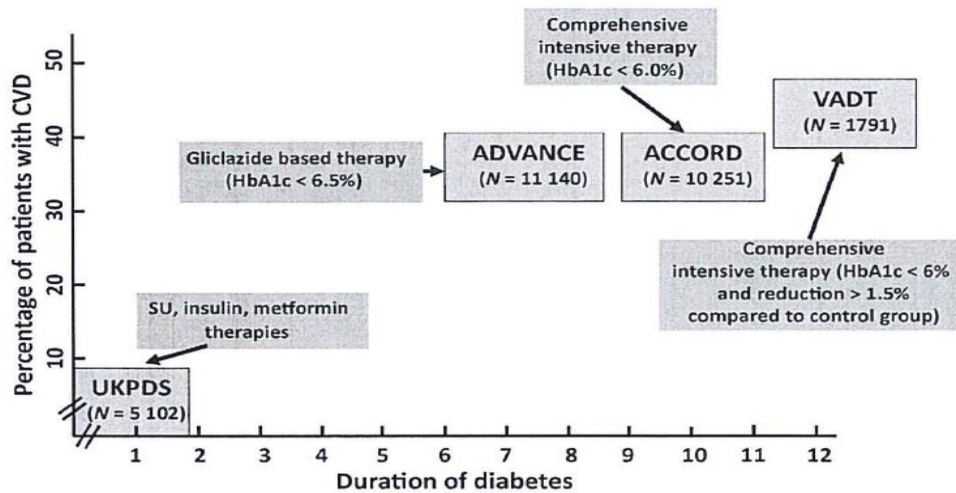
Subgroepanalyse van ADVANCE toonde opnieuw aan dat de benefit groter was bij patiënten met een leeftijd beneden de 65 jaar.



De voorgestelde HbA_{1c} targets (zie Tabel 28), bepaald door de klinische kenmerken (in afwezigheid van ernstige hypoglycemieën) worden bepaald door de leeftijd, de duur van de diabetes en het bestaan van micro-en/of macrovasculaire verwikkelingen. De behandelingsdoelen variëren aldus tussen 6,5% (strikt) tot ~8,0%.

1. Bij een leeftijd jonger dan 45 jaar lijkt de diabetesduur geen determinerende factor en wordt naar sterk intensieve of minder intensieve therapie gestreefd in functie van de aanwezigheid van uitgesproken macrovasculair lijden of duidelijk vergevorderd microvasculair lijden. (Figuur 2).

Figuur 2. Relatieduur diabetes en % patiënten met cardiovasculair risico in verschillende studies



Figuur naar Laakso et al, 2012

2. Bij de leeftijd van 45 en 65 jaar spelen zowel diabetesduur als het bestaan van micro-en macrovasculaire verwikkelingen een doorslaggevende rol in de keuze voor intensieve, minder intensieve of geen intensieve target. Hetzelfde geldt voor de categorie leeftijd boven de 65 jaar waarbij de targets minder scherp worden gesteld.
3. Boven de leeftijd van 75 jaar wordt globaal de intensiteit van behandeling eerder liberaal beoordeeld, waarbij diabetesduur en enige vorm van micro-of macrovasculaire verwikkelingen de belangrijke rol gaan spelen.

Tabel 28. Behandelingsdoelen in functie van leeftijd, diabetesduur en complicaties (Ismail-Beigi 2011)

Table 2. Proposed Approximate HbA _{1c} Targets Determined by Clinical Characteristics (in the Absence of Severe Hypoglycemia)*					
Age	Duration of Diabetes Mellitus	Complications		Treatment Intensity (HbA _{1c} Target)†	
		Macrovascular	Microvascular		
<45 y	Any	None	and	None or early	Most intensive (≤6.5%)
	Any	Established	and/or	Advanced	Less intensive (~7.0%)
45–65 y	Short‡	None	and	None or early	Intensive (6.5%–7.0%)
	Long§	None	and	None or early	Less intensive (~7.0%)
	Any	Established	and/or	Advanced	Not intensive (7.0%–8.0%)
>65 y	Short‡	None	and	None or early	Less intensive (~7.0%)
	Long§	None	and	None or early	Not intensive (7.0%–8.0%)
	Any	Established	and/or	Advanced	Moderated (~8.0%)
>75 y or infirm at any age	Any	Any	and/or	Any	Moderated (~8.0%)

Buiten leeftijd, diabetesduur en hyporisico, spelen levensverwachting, de aanwezigheid van ernstige comorbiditeiten, voorafgaand cardiovasculair lijden en patiënten attitudes (adherence, support,...) een



bepalende rol of een meer strikte (6,5 – 7,0%) of minder strikte target (7,5 – 8,0%) de uiteindelijke doelstelling blijft. (Figuur 1, zie hogerop 2.1.1.)

2.2.2. Hoe lang de diabetes al aanwezig is (bèta-celfunctie)

2.2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Alle richtlijnen stellen dat glycemische streefwaarden zouden moeten worden geïndividualiseerd, gebaseerd op patiëntenkenmerken.

De duur van bestaan en diabetes, waarbij het streefdoel moeilijk bereikt wordt, worden daarbij vermeld:

Characteristic	More strict	Guideline	Less strict	Guideline
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

2.2.2.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gaal 2016)

Uit de ACCORD-studie werd duidelijk dat oudere patiënten met een langere diabetesduur en een hoog vooraf bestaand cardiovasculair risico geen baat hadden (geen significante risicoreductie) bij een agressieve therapie (ambitieuze doelstelling HbA_{1c} <6%).

Als conclusie werd door verschillende auteurs gesteld dat de ACCORD-studie aangaf dat intensieve glycemiecontrole bij patiënten met type 2-diabetes met de eerder beschreven risicoprofilering eerder een negatief effect kan geven waar bij anderen een benefit kon worden verwacht, wat de belangrijkste bijdrage leverde voor het nieuwe concept dat de glycemie goals of targets absoluut dienden te worden geïndividualiseerd. Ook uit de VADT-studie werd via subgroepanalyse duidelijk dat een duidelijke cardiovasculaire benefit werd aangetoond bij patiënten met een kortere diabetesduur in tegenstelling tot negatief effect bij deze met een langere diabetesduur.

2.2.3. De aanwezigheid van comorbiditeiten (cardiovasculaire aandoening, verhoogd cardiovasculair risico,...)

2.2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Alle richtlijnen stellen dat glycemische streefwaarden zouden moeten worden geïndividualiseerd, gebaseerd op patiëntenkenmerken.

Het al dan niet bestaan van cardiovasculaire ziekte, wordt daarbij specifiek vermeld:

Characteristic	More strict	Guideline	Less strict	Guideline
Presence or absence of cardiovascular disease	No significant presence	Domus Medica 2015, ADA 2016, AACE/ACE 2015, ESC/EASD 2013	Extensive, high risk	CDA 2013



2.2.3.2. Wat zegt de deskundige? (Van Gaal 2016)

De voorgestelde HbA_{1c}-streefwaarden (zie Tabel 28 – punt 2.2.1.2.), bepaald door de klinische kenmerken (in afwezigheid van ernstige hypoglycemieën) worden bepaald door de leeftijd, de duur van de diabetes en het bestaan van micro- en/of macrovasculaire verwickelingen. De behandelingsdoelen variëren aldus tussen 6,5% (strikt) tot ~8,0%.

2.2.4. Beperkte nierfunctie

2.2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Eén richtlijn beveelt geen striktere controle aan voor diabetici met een eGFR <45 mL/minuut. De HbA_{1c}-streefwaarde van deze populatie zou 7,0 tot 8,5% (53 to 69,4 mmol/mol) moeten zijn, afhankelijk van patiëntenkenmerken (ERBP 2015).

ERBP 2015

We bevelen voorzichtige pogingen aan voor een striktere glycemische controle om de waarden voor HbA_{1c} te verlagen, volgens het stroomdiagram in Figuur 3 bij alle andere aandoeningen (2D).

Figuur 3. ERBP 2015 streefwaarden voor glycemische controle bij patiënten met CKD stadium 3B of hoger

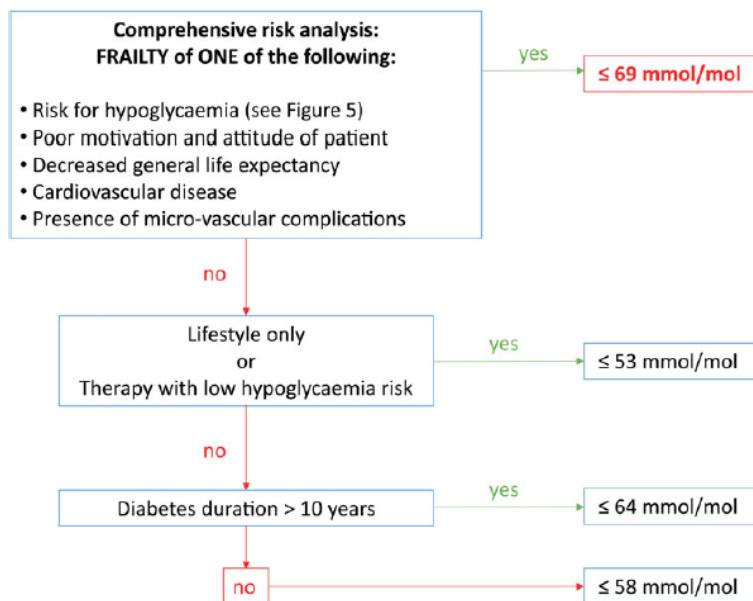


FIGURE 4: Flowchart of management targets for HbA_{1c} in patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min).

2.2.4.2. Wat zegt de consensusvergadering van 27 november 2014 - Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie?

Punt 3.1.3. “Wat besluit de jury?”:

- Hyperglycemie is een belangrijke oorzaak van vasculaire orgaanschade, waaronder diabetes nefropathie.
- De streefwaarde voor HbA_{1c} is meestal 7,0% (53 mmol/mol). (GRADE B, sterke aanbeveling)



- De streefwaarde voor HbA_{1c} is hoger dan 7,0% (53 mmol/mol) bij patiënten met belangrijke comorbiditeit of bij patiënten met een beperkte levensverwachting en risico op hypoglycemie. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

2.2.4.3. Wat zegt de deskundige? (Van Gaal 2016)

Strikte glycemiecontrole vermindert het risico op nefropathie en op progressie van de nefropathie bij patiënten met microalbuminurie. Er zijn echter geen aanwijzingen dat bij bestaande nierinsufficiëntie een strikte glycemiecontrole een verdere progressie kan afremmen (Perkovic 2013, Chew 2010, Ismail-Beigi 2011).

2.2.5. Overgewicht

2.2.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er waren geen specifieke aanbevelingen over HbA_{1c}-streefwaarden bij obese personen.

2.2.5.2. Wat zegt de deskundige?

Ook de deskundigen brengen bij deze vraag geen gegevens aan.

2.2.6. Wat besluit de jury?

2.2.6.1. Algemeen

De therapeutische doelstellingen moeten aangepast worden in functie van de vermelde criteria namelijk leeftijd, diabetesduur, aanwezigheid van comorbiditeiten en beperking van nierfunctie.

Over obesitas/overgewicht is er geen wetenschappelijke evidentie, zodat de jury geen aanbeveling doet omtrent het aanpassen van de streefwaarden in functie van het gewicht, tot er eventueel extra wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn. Op basis van de gegevens aangebracht door een deskundige (DCCT 1988, Russell-Jones 2007) adviseert de jury wel om bij voorkeur gebruik te maken van producten die potentieel minder hypoglycemie induceren bij patiënten met overgewicht/obesitas, gezien de beschreven associatie tussen gewichtstoename en het voorkomen van hypoglycemie.

2.2.6.2. HbA_{1c}

a) Standaardstreefwaarde 7%, strikte streefwaarde <6,5% en minder strikte streefwaarde <8%. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

b) Aanpassingen in functie van:

- Leeftijd
 - Bij ouderen met comorbiditeit kan een minder strikte streefwaarde nagestreefd worden. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
 - Bij ouderen zonder comorbiditeiten moet geen rekening gehouden worden met diabetesduur voor het bepalen van de streefdoelen en kan de standaardstreefwaarde gehandhaafd worden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)



- Diabetesduur
 - Bij jonge patiënten wordt geen rekening gehouden met de diabetesduur voor het bepalen van de HbA_{1c} streefwaarde. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)
 - Bij patiënten >65 jaar met reeds aanwezige comorbiditeiten en een langere diabetesduur kan een minder strikte HbA_{1c} streefwaarde tussen 7 en 8% nagestreefd worden. (*Expert opinion, zwakke aanbeveling*)

Tabel 28. Behandelingsdoelen in functie van leeftijd, diabetesduur en complicaties (Ismail-Beigi 2011)

Table 2. Proposed Approximate HbA _{1c} Targets Determined by Clinical Characteristics (in the Absence of Severe Hypoglycemia)*					
Age	Duration of Diabetes Mellitus	Complications			Treatment Intensity (HbA _{1c} Target) [†]
		Macrovascular		Microvascular	
<45 y	Any	None	and	None or early	Most intensive (≤6.5%)
	Any	Established	and/or	Advanced	Less intensive (~7.0%)
45–65 y	Short‡	None	and	None or early	Intensive (6.5%–7.0%)
	Long§	None	and	None or early	Less intensive (~7.0%)
	Any	Established	and/or	Advanced	Not intensive (7.0%–8.0%)
>65 y	Short‡	None	and	None or early	Less intensive (~7.0%)
	Long§	None	and	None or early	Not intensive (7.0%–8.0%)
	Any	Established	and/or	Advanced	Moderated (~8.0%)
>75 y or infirm at any age	Any	Any	and/or	Any	Moderated (~8.0%)

- Comorbiditeiten
 - Gezien er geen informatie in het dossier teruggevonden wordt in verband met de soort comorbiditeiten kan de jury geen uitspraak doen.
- Nierinsufficiëntie
 - De streefwaarde voor HbA_{1c} is meestal 7,0% (53 mmol/mol). (*GRADE B, sterke aanbeveling*)
 - De streefwaarde voor HbA_{1c} is hoger dan 7,0% (53 mmol/mol) bij patiënten met belangrijke comorbiditeit of bij patiënten met een beperkte levensverwachting en risico op hypoglycemie. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
- Ernstige hypoglycemie
 - Bij patiënten met frequente hypoglycemie en/of een sterk verhoogd risico op ernstige hypoglycemie (langdurige insulinetherapie, eGFR <60 mL/minuut, gekende diabetische neuropathie, reeds doorgemaakte ernstige hypoglycemie) moet een minder strikte streefwaarde nagestreefd worden. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)



2.3. Moet het metabole therapeutische doel gewicht worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt

meer bepaald:

a/ leeftijd en/of frailty (kwetsbaarheid)

b/ hoe lang de diabetes al aanwezig is (β -celfunctie)

c/ de aanwezigheid van comorbiditeiten (cardiovasculaire aandoening, verhoogd cardiovasculair risico,...)

d/ beperkte nierfunctie

e/overgewicht

2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Drie richtlijnen bevelen een vermindering van het lichaamsgewicht van 5-10% aan (DOMUS MEDICA 2015, NICE 2015, AACE/ACE 2015). Eén richtlijn beveelt een vermindering van 5% aan (ADA 2016). Eén richtlijn beveelt aan een “lager, gezond lichaamsgewicht” te bereiken (CDA 2013).

Er waren geen specifieke aanbevelingen over streefwaarden voor het lichaamsgewicht bij ouderen, in functie van de diabetesduur, bij diabetespatiënten met comorbiditeiten, of bij een verminderde nierfunctie.

2.3.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundigen hebben geen gegevens getoond of beschreven omtrent het aanpassen van het streefdoel gewicht in functie van vermelde criteria.

2.3.3. Wat besluit de jury?

Een gewichtsreductie van 5 - 10% moet nagestreefd worden bij de aanwezigheid van overgewicht/obesitas. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

Bij een BMI <25 kg/m² moet men een stabilisatie van het gewicht nastreven. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

Er zijn onvoldoende wetenschappelijke argumenten om de gewichtsdoelstellingen aan te passen in functie van de vermelde criteria.



2.4. Moet het metabole therapeutische doel bloeddruk worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt

meer bepaald:

a/ leeftijd en/of frailty (kwetsbaarheid)

b/ hoe lang de diabetes al aanwezig is (β -celfunctie)

c/ de aanwezigheid van comorbiditeiten (cardiovasculaire aandoening, verhoogd cardiovasculair risico,...)

d/ beperkte nierfunctie

e/overgewicht

2.4.1. Algemeen

2.4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Tabel 15. Systolische en diastolische bloeddrukstreefwaarden volgens de richtlijnen

	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 cerebrovascular damage)	<80 (kidney, eye or 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

Eén richtlijn beveelt aan gezonde ouderen volgens dezelfde streefwaarden te behandelen als andere patiënten. Streefwaarden <130/70 mmHg werden echter niet aanbevolen. Voor ouderen met een zeer slechte gezondheid, werd een behandelingsdoel van <150/90 mmHg voorgesteld (ADA 2016).

Eén richtlijn beveelt aan om bij diabetespatiënten met een eGFR <45 mL/minuut niet naar lagere bloeddrukwaarden te streven. De systolische bloeddrukstreefwaarde in deze populatie was <140 mmHg (ERBP 2015).



Er waren geen specifieke aanbevelingen over bloeddrukstreefwaarden in functie van de diabetesduur of bij obese personen.

2.4.1.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundigen hebben geen gegevens getoond of beschreven omtrent het aanpassen van het streefdoel bloeddruk in functie van vermelde criteria.

2.4.2. Leeftijd en/of frailty

2.4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Tabel 27. ADA 2016 behandelingsstreefwaarden bij ouderen

Patient characteristics/ health status	Rationale	Reasonable A1C goal‡	Fasting or preprandial glucose	Bedtime glucose	Blood pressure	Lipids
Healthy (few coexisting chronic illnesses, intact cognitive and functional status)	Longer remaining life expectancy	<7.5% (58 mmol/mol)	90–130 mg/dL (5.0–7.2 mmol/L)	90–150 mg/dL (5.0–8.3 mmol/L)	<140/90 mmHg	Statin unless contraindicated or not tolerated
Complex/intermediate (multiple coexisting chronic illnesses* or 2+ instrumental ADL impairments or mild-to-moderate cognitive impairment)	Intermediate remaining life expectancy, high treatment burden, hypoglycemia vulnerability, fall risk	<8.0% (64 mmol/mol)	90–150 mg/dL (5.0–8.3 mmol/L)	100–180 mg/dL (5.6–10.0 mmol/L)	<140/90 mmHg	Statin unless contraindicated or not tolerated
Very complex/poor health (LTC or end-stage chronic illnesses** or moderate-to-severe cognitive impairment or 2+ ADL dependencies)	Limited remaining life expectancy makes benefit uncertain	<8.5%† (69 mmol/mol)	100–180 mg/dL (5.6–10.0 mmol/L)	110–200 mg/dL (6.1–11.1 mmol/L)	<150/90 mmHg	Consider likelihood of benefit with statin (secondary prevention more so than primary)

This represents a consensus framework for considering treatment goals for glycemia, blood pressure, and dyslipidemia in older adults with diabetes. The patient characteristic categories are general concepts. Not every patient will clearly fall into a particular category. Consideration of patient and caregiver preferences is an important aspect of treatment individualization. Additionally, a patient's health status and preferences may change over time. ADL, activities of daily living.

‡A lower A1C goal may be set for an individual if achievable without recurrent or severe hypoglycemia or undue treatment burden.

*Coexisting chronic illnesses are conditions serious enough to require medications or lifestyle management and may include arthritis, cancer, congestive heart failure, depression, emphysema, falls, hypertension, incontinence, stage 3 or worse chronic kidney disease, myocardial infarction, and stroke. By "multiple," we mean at least three, but many patients may have five or more (27).

**The presence of a single end-stage chronic illness, such as stage 3–4 congestive heart failure or oxygen-dependent lung disease, chronic kidney disease requiring dialysis, or uncontrolled metastatic cancer, may cause significant symptoms or impairment of functional status and significantly reduce life expectancy.

†A1C of 8.5% (69 mmol/mol) equates to an estimated average glucose of ~200 mg/dL (11.1 mmol/L). Looser A1C targets above 8.5% (69 mmol/mol) are not recommended as they may expose patients to more frequent higher glucose values and the acute risks from glycosuria, dehydration, hyperglycemic hyperosmolar syndrome, and poor wound healing.

2.4.2.2. Wat zegt de consensusvergadering van 5 november 2015 - Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie?

Besluit uit het juryrapport:

Aangezien de inclusiecriteria voor bloeddruk verschilden tussen studies en de globale evidentie beperkt is, is het moeilijk om een conclusie te formuleren over een specifieke drempelwaarde waarbij de baten van een bloeddrukverlagende behandeling bij 80-plussers de risico's overtreft. Volgens expert opinion kan een drempelwaarde van 160 mmHg systolisch bij fitte ouderen gehanteerd worden.



In de meeste richtlijnen wordt vermeld dat voor de niet-fragiele (of fitte) hoogbejaarden (80 jaar of ouder) de behandelingsdoelstelling een SBD <150 mmHg is. De meeste richtlijnen en expertopinions vermelden dat bij het nemen van een beslissing over de behandelingsdoelstellingen bij hoogbejaarden rekening moet worden gehouden met de algemene gezondheidstoestand, de graad van kwetsbaarheid en de behandelingstolerantie.

De jury sluit zich hierbij aan. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)

Bij 'fraile' ouderen wordt geadviseerd de systolische bloeddruk niet onder de 130 mmHg te laten zakken. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*)

2.4.2.3. Wat zegt de deskundige?

De deskundigen hebben geen gegevens getoond of beschreven omtrent het aanpassen van het streefdoel bloeddruk in functie van leeftijd en/of frailty.

2.4.3. Duur van de diabetes

2.4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Geen specifieke gegevens in de literatuurstudie.

2.4.3.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundigen hebben ook geen gegevens getoond of beschreven omtrent het aanpassen van het streefdoel bloeddruk in functie van de duur van de diabetes.

2.4.4. Comorbiditeiten

2.4.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Geen specifieke gegevens in de literatuurstudie.

2.4.4.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundigen hebben geen gegevens getoond of beschreven omtrent het aanpassen van het streefdoel bloeddruk in functie van comorbiditeiten.



2.4.5. Nierinsufficiëntie

2.4.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Tabel 15. Systolische en diastolische bloeddrukstreefwaarden volgens de richtlijnen

	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 cerebrovascular damage)	<80 (kidney, eye or 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

2.4.5.2. Wat zegt de consensusvergadering van 5 november 2015 - Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie?

Besluit van het juryrapport (bij volwassenen met chronische nierinsufficiëntie):

De jury stelt vast dat de richtlijnen, de RCT's en de observationele studies verschillende streefwaarden gebruiken. In dit geval stelt de jury een conservatieve houding voor, met als streefwaarde een systolische bloeddrukwaarde van <140 mmHg. (*GRADE C, zwakke aanbeveling*)

2.4.5.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundigen hebben geen gegevens getoond of beschreven omtrent het aanpassen van het streefdoel bloeddruk in functie van nierinsufficiëntie.

2.4.6. Gewicht

2.4.6.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Geen specifieke gegevens in de literatuurstudie.



2.4.6.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundigen hebben geen gegevens getoond of beschreven omtrent het aanpassen van het streefdoel bloeddruk in functie van gewicht.

2.4.7. Wat besluit de jury?

- a. Bij fitte ouderen kan een drempelwaarde van 150 mmHg systolisch gehanteerd worden. (*GRADE C*)
In de meeste richtlijnen wordt vermeld dat voor de niet-fragiele (of fitte) hoogbejaarden (80 jaar of ouder) de behandelingsdoelstelling een SBD <150 mmHg is. De meeste richtlijnen en expertopinions vermelden dat bij het nemen van een beslissing over de behandelingsdoelstellingen bij hoogbejaarden rekening moet worden gehouden met de algemene gezondheidstoestand, de graad van kwetsbaarheid en de behandelingstolerantie. De jury sluit zich hierbij aan. (*GRADE C, sterke aanbeveling*) Bij 'fraile' ouderen wordt geadviseerd de systolische bloeddruk niet onder de 130 mmHg te laten zakken. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
- b. Bij diabetespatiënten met een eGFR <45 mL/minuut: in deze populatie wordt een zelfde streefwaarde aanbevolen als in de algemene diabetespopulatie. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
- c. Microalbuminurie en/of een sterk verhoogd risico op cerebrovasculaire aandoeningen: striktere streefwaarde < 140/85 mmHg.
- d. Er zijn geen specifieke aanbevelingen over bloeddrukstreefwaarden in functie van de diabetesduur of bij obese personen.

2.5. Moet het metabole therapeutische doel lipidenprofiel worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt

meer bepaald:

- a/ leeftijd en/of frailty (kwetsbaarheid)
- b/ hoe lang de diabetes al aanwezig is (β -celfunctie)
- c/ de aanwezigheid van comorbiditeiten (cardiovasculaire aandoening, verhoogd cardiovasculair risico,...)
- d/ beperkte nierfunctie
- e/ overgewicht

Nota van de jury: gezien de beperkte gegevens in de literatuurstudie en in de uiteenzettingen van de deskundigen wordt deze vraag 'gegroepeerd' beantwoord, behalve voor nierinsufficiëntie (zie 2.5.2).



2.5.1. Leeftijd en/of frailty (kwetsbaarheid), hoe lang de diabetes al aanwezig is (bèta-celfunctie), de aanwezigheid van comorbiditeiten (cardiovasculaire aandoening, verhoogd cardiovasculair risico,...) en overgewicht

2.5.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.5.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De streefwaarden voor LDL-cholesterol bij patiënten met diabetes, met of zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren of aanwezige cardiovasculaire ziekte, zoals aanbevolen door de geselecteerde richtlijnen, zijn samengevat in onderstaande tabel:

Tabel 17. LDL-C streefwaarden voor diabetici met of zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren, volgens de richtlijnen

	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

ESC/EASD 2013

Tabel 29. Aanbevelingen van ESC/EASD 2013 voor dyslipidemie bij diabetes

Dyslipidaemia in diabetes			
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Statin therapy is recommended in patients with T1DM and T2DM at very high-risk (i.e. if combined with documented CVD, severe CKD or with one or more CV risk factors and/or target organ damage) with an LDL-C target of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) or at least a ≥50% LDL-C reduction if this target goal cannot be reached.	I	A	227, 234, 238
Statin therapy is recommended in patients with T2DM at high risk (without any other CV risk factor and free of target organ damage) with an LDL-C target of <2.5 mmol/L (<100 mg/dL).	I	A	227, 234
Statins may be considered in T1DM patients at high risk for cardiovascular events irrespective of the basal LDL-C concentration.	IIb	C	-
It may be considered to have a secondary goal of non-HDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) in patients with DM at very high risk and of <3.3 mmol/L (<130 mg/dL) in patients at high risk.	IIb	C	-
Intensification of statin therapy should be considered before the introduction of combination therapy with the addition of ezetimibe.	IIa	C	-
The use of drugs that increase HDL-C to prevent CVD in T2DM is not recommended.	III	A	251, 252, 256

CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; HDL-C = high density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; T1DM = type 1 diabetes mellitus, T2DM = type 2 diabetes mellitus.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting levels of evidence.

**Tabel 30.** Aanbevelingen van ESC/EASD 2013 voor streefwaarden**Table 10** Summary of treatment targets for managing patients with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance and coronary artery disease

Blood pressure (mmHg) In case of nephropathy	<140/85 Systolic <130
Glycaemic control HbA _{1c} (%) ^a	Generally <7.0 (53 mmol/mol) On an individual basis <6.5–6.9% (48–52 mmol/mol)
Lipid profile mmol/l (mg/dL) LDL-cholesterol	Very high risk patients <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) or reduced by at least 50% High risk patients <2.5 mmol/L (<100mg/dL)
Platelet stabilization	Patients with CVD and DM ASA 75–160 mg/day
Smoking Passive smoking	Cessation obligatory None
Physical activity	Moderate to vigorous ≥150 min/week
Weight	Aim for weight stabilization in the overweight or obese DM patients based on calorie balance, and weight reduction in subjects with IGT to prevent development of T2DM
Dietary habits Fat intake (% of dietary energy) Total Saturated Monounsaturated fatty acids Dietary fibre intake	<35% <10% >10% >40 g/day (or 20 g/1000 Kcal/day)

CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; HbA_{1c} = glycated haemoglobin A_{1c}; IGT = impaired glucose tolerance; LDL = low density lipoprotein; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

^aDiabetes Control and Complication Trial standard.

Tabel 31. Aanbevelingen van ESC/EASD 2013 voor multifactorieel risicomanagement

Multifactorial risk management in diabetes			
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Risk stratification should be considered as part of the evaluation of patients with DM and IGT.	IIa	C	-
Cardiovascular risk assessment is recommended in people with DM and IGT as a basis for multifactorial management.	I	B	156, 213
Treatment targets, as listed in Table 10, should be considered in patients with DM and IGT with CVD.	IIa	B	156, 213

CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; HbA_{1c} = glycated haemoglobin A_{1c}; IGT = impaired glucose tolerance; LDL = low density lipoprotein; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

^aDiabetes Control and Complication Trial standard.

2.5.1.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundigen hebben geen gegevens getoond of beschreven omtrent het aanpassen van dit streefdoel.



2.5.2. Beperkte nierfunctie

2.5.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Tabel 2. LDL-C streefwaarden voor diabetici met of zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren, volgens de richtlijnen

	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

Bij patiënten met diabetes en een eGFR <45 mL/ minuut, zou de dosis van hypolipemiërende medicatie moeten worden aangepast aan de nierfunctie, en niet aan de lipidenwaarden, volgens één richtlijn (ERBP 2015).

Tabel 27. ADA 2016 behandelingsstreefwaarden bij ouderen

Patient characteristics/ health status	Rationale	Reasonable A1C goal [‡]	Fasting or preprandial glucose	Bedtime glucose	Blood pressure	Lipids
Healthy (few coexisting chronic illnesses, intact cognitive and functional status)	Longer remaining life expectancy	<7.5% (58 mmol/mol)	90–130 mg/dL (5.0–7.2 mmol/L)	90–150 mg/dL (5.0–8.3 mmol/L)	<140/90 mmHg	Statin unless contraindicated or not tolerated
Complex/intermediate (multiple coexisting chronic illnesses* or 2+ instrumental ADL impairments or mild-to-moderate cognitive impairment)	Intermediate remaining life expectancy, high treatment burden, hypoglycemia vulnerability, fall risk	<8.0% (64 mmol/mol)	90–150 mg/dL (5.0–8.3 mmol/L)	100–180 mg/dL (5.6–10.0 mmol/L)	<140/90 mmHg	Statin unless contraindicated or not tolerated
Very complex/poor health (LTC or end-stage chronic illnesses** or moderate-to-severe cognitive impairment or 2+ ADL dependencies)	Limited remaining life expectancy makes benefit uncertain	<8.5% [†] (69 mmol/mol)	100–180 mg/dL (5.6–10.0 mmol/L)	110–200 mg/dL (6.1–11.1 mmol/L)	<150/90 mmHg	Consider likelihood of benefit with statin (secondary prevention more so than primary)

This represents a consensus framework for considering treatment goals for glycemia, blood pressure, and dyslipidemia in older adults with diabetes. The patient characteristic categories are general concepts. Not every patient will clearly fall into a particular category. Consideration of patient and caregiver preferences is an important aspect of treatment individualization. Additionally, a patient's health status and preferences may change over time. ADL, activities of daily living.

[‡]A lower A1C goal may be set for an individual if achievable without recurrent or severe hypoglycemia or undue treatment burden.

*Coexisting chronic illnesses are conditions serious enough to require medications or lifestyle management and may include arthritis, cancer, congestive heart failure, depression, emphysema, falls, hypertension, incontinence, stage 3 or worse chronic kidney disease, myocardial infarction, and stroke. By "multiple," we mean at least three, but many patients may have five or more (27).

**The presence of a single end-stage chronic illness, such as stage 3–4 congestive heart failure or oxygen-dependent lung disease, chronic kidney disease requiring dialysis, or uncontrolled metastatic cancer, may cause significant symptoms or impairment of functional status and significantly reduce life expectancy.

[†]A1C of 8.5% (69 mmol/mol) equates to an estimated average glucose of ~200 mg/dL (11.1 mmol/L). Looser A1C targets above 8.5% (69 mmol/mol) are not recommended as they may expose patients to more frequent higher glucose values and the acute risks from glycosuria, dehydration, hyperglycemic hyperosmolar syndrome, and poor wound healing.

2.5.2.2. Wat zegt de deskundige?

De deskundigen hebben geen gegevens getoond of beschreven omtrent het aanpassen van dit streefdoel.



2.5.3. Wat besluit de jury?

De jury sluit zich aan bij de besluiten van de consensusvergadering van 22 mei 2014 “Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen”

(http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_korte_tekst_20140522.pdf):

- De jury beveelt geen systematische dosisbepaling aan van biologische parameters (TC, LDL,...) met het oog op het bereiken van een streefwaarde, maar dit kan wel worden uitgevoerd om de therapietrouw van de patiënt te evalueren en te verbeteren in het kader van de relatie dokter-patiënt.
- De jury beveelt aan om alle patiënten met type 2-diabetes te beschouwen als patiënten met een hoog tot zeer hoog risico op cardiovasculaire complicaties.
- De streefwaarden voor cholesterol die in de literatuur vooropgesteld worden, zijn tentatief en gebaseerd op consensus.
- Bij nieuw ontstane type 2-diabetes onder statinetherapie wordt aanbevolen de therapie verder te zetten (*GRADE B, sterke aanbeveling*).
- Bij de beslissing om therapie op te starten moet rekening gehouden worden met het profiel van de patiënt (levensverwachting, voedingstoestand, co-morbiditeit...) en met de andere risicofactoren die eveneens adequaat moeten worden aangepakt.
- Een statinebehandeling wordt aanbevolen voor alle patiënten met cardiovasculaire voorgeschiedenis (met uitzondering van hemorragisch CVA). Een statine wordt ook aanbevolen voor patiënten zonder voorgeschiedenis, maar met een verhoogd risico. Het is belangrijk dat de behandelende arts het individueel risico bepaalt en dit aan zijn patiënt uitlegt in termen van aantal te behandelen patiënten voor het voorkomen van een voorval. (*Sterke aanbeveling*)

De jury meent dat de streefwaarden dezelfde blijven, onafhankelijk van de nierfunctie, maar volgt wel een richtlijn die stelt dat bij diabetes en een eGFR <45 mL/minuut de dosis van hypolipemiërende medicatie moet worden aangepast aan de nierfunctie en niet aan de streefwaarden (ERBP 2015).



3. GLP-1 receptoragonisten (albiglutide, dulaglutide, exenatide, exenatide met verlengde afgifte, liraglutide, lixisenatide)

3.1. Wat is, in vergelijking met de andere antidiabetica (inclusief de insulines),

- zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?
- zijn effect op het lichaamsgewicht?
- zijn effect op de bloeddruk?
- zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?
- zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?

Nota van de jury: De jury merkt op dat de deskundige (Colin) ook een verschillend effect op de hartfrequentie aanhaalt:

Wat betreft de hartfrequentie werden een verhoging van 1,86 slagen/minuut versus placebo en 1,90 slagen/minuut versus referentieproduct gemeld in deze meta-analyse waarin onderzoeken met betrekking op liraglutide, exenatide BID en exenatide QW inbegrepen waren.

De "head-to-head" onderzoeken hebben een minder sterke verhoging van de hartfrequentie vertoond met exenatide BID dan met liraglutide en exenatide QW. Dulaglutide lijkt ook een verhoogde hartfrequentie te veroorzaken, net als liraglutide. Albiglutide en lixisenatide worden niet geassocieerd met een verhoging van de hartfrequentie. De zeer matige verhoging van de hartfrequentie zou liggen aan een reflexmechanisme als reactie op de verlaagde ABD en de vaatverwijding veroorzaakt door sommige GLP-1 receptoragonisten.

In hoeverre dit effect het optreden van cardiovasculaire events beïnvloedt is niet duidelijk en zeker niet uit de voorliggende documenten op te maken.

3.1.1. Albiglutide

3.1.1.1. Albiglutide: zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?

3.1.1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1.1.1.1. Monotherapie

Albiglutide versus placebo

Albiglutide 30 mg or 50mg once weekly versus placebo
--

Bibliography: Nauck 2016a HARMONY-2

In deze dubbelblinde RCT werden 309 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met dieet en beweging, gerandomiseerd naar albiglutide 30 mg 1x per week, albiglutide 50 mg



1x per week of placebo voor 52 weken. De gemiddelde leeftijd was 53 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 4 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,1% en de gemiddelde BMI was 33,5 kg/m². Slechts 3% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Er was een grote uitval doorheen deze studie (>20%) en een groot deel van de patiënten kreeg 'rescue' behandeling met andere antidiabetica omwille van hyperglycemie (tot bijna 50% in de placebo groep). Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging leidde het toevoegen van beide doses van albiglutide, na 52 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo (gemiddeld verschil -0,84% met albiglutide 30 mg en -1,04% met albiglutide 50 mg in vergelijking met placebo). (GRADE B)

3.1.1.1.2. Combinatietherapie met metformine

Albiglutide + metformine versus placebo + metformine

Albiglutide 30 to 50 mg + metformin versus placebo + metformin

Bibliography: Ahren 2014 HARMONY 3

Dit was een dubbelblinde RCT met 4 armen, waarin albiglutide werd vergeleken met sitagliptine, glimepiride en placebo. De andere armen zullen elders worden gerapporteerd.

403 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine (≥1.500 mg of maximaal getolereerde dosis) werden gerandomiseerd naar albiglutide 30 mg of placebo voor 104 weken. Albiglutide 30 mg kon verhoogd worden tot 50 mg in geval van persisterende hyperglycemie (wat bij 53% van de patiënten het geval was).

De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,2% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m². Het is onduidelijk hoeveel deelnemers een myocardinfarct hadden in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Er was een grote uitval doorheen deze studie (33%) en een groot deel van de patiënten kreeg 'rescue' therapie met andere antidiabetica omwille van hyperglycemie (26% in de albiglutide groep en 59% in de placebogroep). Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine leidde het toevoegen van albiglutide na 104 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo (gemiddeld verschil -0,9%). (GRADE C)

Albiglutide + metformine versus glimepiride + metformine

Albiglutide 30 to 50 mg + metformin ≥1500mg versus glimepiride 2 to 4 mg + metformin ≥1500mg

Bibliography: Ahren 2014 HARMONY 3

Dit was een dubbelblinde RCT met 4 armen, waarin albiglutide werd vergeleken met sitagliptine, glimepiride en placebo. De andere armen zullen elders worden gerapporteerd.

609 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine (≥1.500 mg of maximaal getolereerde dosis) werden gerandomiseerd naar albiglutide 30 mg of glimepiride 2 mg voor 104 weken. Albiglutide 30 mg kon verhoogd worden tot 50 mg in geval van persisterende hyperglycemie (gemiddelde dosis aan het einde van de studie 40,5mg). Glimepiride kon verhoogd worden tot 4 mg in geval van persisterende hyperglycemie (gemiddelde dosis aan het eind van de



studie 3,1 mg).

De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,2% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m². Het is onduidelijk hoeveel deelnemers een myocardinfarct hadden in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

Er was een grote uitval doorheen deze studie (33%) en een groot deel van de patiënten kreeg 'rescue' therapie met andere antidiabetica omwille van hyperglycemie (26% in de albiglutidegroep en 33% in de glimepiridegroep). Dit beperkt ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine leidde het toevoegen van albiglutide na 104 weken tot een daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van glimepiride. Het verschil was statistisch significant. (GRADE C)

Albiglutide + metformine versus sitagliptine + metformine

Albiglutide 30 to 50 mg + metformin ≥1500mg versus sitagliptin 100 mg + metformin ≥1500mg

Bibliography: Ahren 2014 HARMONY 3

Dit was een dubbelblinde RCT met 4 armen, waarin albiglutide werd vergeleken met sitagliptine, glimepiride en placebo. De andere armen zullen elders worden gerapporteerd.

604 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine (≥1.500 mg of maximaal getolereerde dosis) werden gerandomiseerd naar albiglutide 30 mg of sitagliptine 100 mg voor 104 weken. Albiglutide 30 mg kon verhoogd worden tot 50 mg in geval van persisterende hyperglycemie (dit gebeurde bij 53% van de patiënten).

De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,2% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m². Het is onduidelijk hoeveel deelnemers een myocardinfarct hadden in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

Er was een grote uitval doorheen deze studie (33%) en een groot deel van de patiënten kreeg 'rescue' therapie met andere antidiabetica omwille van hyperglycemie (26% in de albiglutidegroep en 36% in de sitagliptinegroep). Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine leidde het toevoegen van albiglutide na 104 weken tot een grotere daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine. Het verschil was statistisch significant. (GRADE C)

3.1.1.1.3. Combinatietherapie met metformine en sulfonyleurea

Albiglutide + metformine + glimepiride versus placebo + metformine + glimepiride

Albiglutide 30 to 50 mg/week + metformin ≥1500mg/d + glimepiride 4mg/d versus placebo + metformin ≥1500mg/d + glimepiride 4mg/d

Bibliography: Home 2015 HARMONY 5

Dit was een dubbelblinde RCT met 3 armen, waarin albiglutide werd vergeleken met pioglitazon en met placebo. De andere arm zal elders worden gerapporteerd.

397 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine (≥1.500 mg/dag) + glimepiride (4 mg/dag) werden gerandomiseerd naar additionele albiglutide of placebo voor 52 weken.

De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, gemiddelde baseline



HbA_{1c} was 8,2% en de gemiddelde BMI was 32 kg/m². Slechts 4,2% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd. Albiglutide 30 mg kon verhoogd worden tot 50 mg in geval van persisterende hyperglycemie (gemiddelde dosis aan het einde van de studie 41,9 mg).

Er was een grote uitval doorheen deze studie (21%) en een groot deel van de patiënten kreeg 'rescue therapie' met andere antidiabetica omwille van hyperglycemie (22% in de albiglutidegroep en 56% in de placebogroep). Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine en glimepiride leidde het toevoegen van albiglutide, na 52 weken, tot een HbA_{1c} dat -0,87% lager was in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE C)

Albiglutide + metformine + glimepiride versus pioglitazon + metformine + glimepiride

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 HARMONY 5

Dit was een dubbelblinde RCT met 3 armen, waarin albiglutide werd vergeleken met pioglitazon en met placebo. De andere arm zal elders worden gerapporteerd.

569 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine (≥1.500 mg/dag) + glimepiride (4 mg/dag) werden gerandomiseerd naar additionele albiglutide 30 mg/week of pioglitazon 30 mg/dag voor 52 weken.

De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,2% en de gemiddelde BMI was 32 kg/m². Slechts 4,2% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd. Albiglutide 30 mg kon verhoogd worden tot 50 mg in geval van persisterende hyperglycemie (gemiddelde dosis aan het einde van de studie 41,9 mg). Pioglitazon kon verhoogd worden tot 45 mg in geval van persisterende hypoglycemie (gemiddelde dosis aan het einde van de studie 37,1 mg).

Er was een grote uitval doorheen deze studie (21%) en een groot deel van de patiënten kreeg 'rescue therapie' met andere antidiabetica omwille van hyperglycemie (22% in de albiglutidegroep en 20% in de pioglitazongroep). Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine en glimepiride leidde het toevoegen van albiglutide, na 52 weken, tot een daling van het HbA_{1c} dat echter 0,25% hoger was in vergelijking met het toevoegen van pioglitazon. De non-inferioriteit van albiglutide in vergelijking met pioglitazon kon niet worden aangetoond. (GRADE C)

Albiglutide + metformine +/- sulfonyleurea versus insuline glargine + metformine +/- sulfonyleurea

Albiglutide 30 to 50 mg/w + metformin +/- sulfonyleurea versus insuline glargine titrated + metformin +/- sulfonyleurea
--

Bibliography: Weissman 2014 HARMONY 4

In deze open label, non-inferioriteits-RCT werden 779 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine (≥1.500 mg/dag) met of zonder een sulfonyleureum, gerandomiseerd naar albiglutide 30 mg/week of insuline glargine 1x/dag voor 52 weken.

Albiglutide kon verhoogd worden tot 50 mg/week in geval van persisterende hyperglycemie (gemiddelde dosis aan het einde van de studie 43,4 mg/week). Insuline glargine werd getitreerd op



basis van nuchtere plasmagluucose (gemiddelde dosis aan het einde van de studie 35,1 units/dag).

81% van de deelnemers namen een combinatie van metformine en een sulfonyleureum.

De gemiddelde leeftijd was 55,5 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 8,8 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,3% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m². Slechts 5% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

Er was een grote uitval doorheen deze studie (20%) en een groot deel van de patiënten kreeg 'rescue therapie' met andere antidiabetica omwille van hyperglycemie (25%). Dit gegeven, in combinatie met het open-label design, beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine +/- een sulfonyleureum, was het toevoegen van albiglutide, na 52 weken, niet inferieur aan het toevoegen van insuline glargine op gebied van de HbA_{1c} daling. (GRADE C)

3.1.1.1.4. Combinatietherapie met pioglitazon +/- metformine

Albiglutide + pioglitazon +/- metformine versus placebo + pioglitazon + metformine

Albiglutide 30 mg once weekly + pioglitazone +/- metformin versus placebo + pioglitazone +/- metformin

Bibliography: Reusch 2014 HARMONY 1

In deze dubbelblinde RCT werden 310 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met pioglitazon ≥ 30 mg/dag met of zonder metformine ≥ 1.500 mg/dag, gerandomiseerd naar albiglutide 30 mg/week of placebo voor 52 weken. 80% van de patiënten namen pioglitazon + metformine.

De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 8 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,1% en de gemiddelde BMI was 34,1 kg/m². Slechts 4,3% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

Er was een grote uitval doorheen deze studie (+/- 20%) en een groot deel van de patiënten kreeg 'rescue therapie' met andere antidiabetica omwille van hyperglycemie (24% met albiglutide en 47% met placebo). Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met pioglitazon +/- metformine leidde het toevoegen van albiglutide, na 52 weken, tot een grotere daling van het HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE C)

3.1.1.1.5. Combinatietherapie met 1 of meerdere orale antidiabetica (OAD)

Albiglutide + 1 of meerdere OAD versus liraglutide + 1 of meerdere OAD

Albiglutide 50 mg/w + oral antidiabetic drugs versus liraglutide 1.8mg/d + oral antidiabetic drugs

Bibliography: Pratley 2014 HARMONY 7

In deze open label, non-inferioriteits-RCT werden 841 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met 1 of meer orale antidiabetica, gerandomiseerd naar albiglutide 50 mg/week (30 mg de eerste 6 weken) of liraglutide 1,8 mg/dag (0,6 mg de eerste week, 1,2 mg de tweede week) voor 32 weken.

De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 8,4 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,1% en de gemiddelde BMI was 32,8 kg/m². Slechts 4% van de deelnemers had een cardiovasculair event in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden



toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

De methodologische beperkingen in deze studie waren het open label design, een uitval van 15% en een 'rescue' omwille van hyperglycemie van 15% in de albiglutidegroep en 8% in de liraglutidegroep. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

De interpretatie van deze resultaten wordt verder bemoeilijkt door de inclusie van patiënten die eerder welke orale antidiabetica namen. Gebaseerd op deze resultaten is het moeilijk een uitspraak te doen over de combinatie van een GLP-1 receptoragonist met een specifiek oraal antidiabeticum.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met 1 of meer orale antidiabetica, kan het toevoegen van albiglutide niet als non-inferieur beschouwd worden aan het toevoegen van liraglutide op vlak van de HbA_{1c}-daling na 32 weken. (*GRADE C*)

Albiglutide +/- OAD versus sitagliptine +/- OAD bij patiënten met nierinsufficiëntie

Albiglutide 30 to 50mg once weekly +/- OAD versus sitagliptin 25 to 100 mg +/- OAD in patients with renal impairment

Bibliography: Leiter 2014 HARMONY 8

Deze dubbelblinde, non-inferioriteits-RCT includeerde 507 patiënten met type 2-diabetes en milde tot matige nierinsufficiëntie, wiens diabetes onvoldoende gecontroleerd was met dieet/beweging of 1 of meer orale antidiabetica. Ze werden gerandomiseerd naar albiglutide 30 mg 1x/week of sitagliptine 1x/dag voor 52 weken.

Albiglutide kon verhoogd worden tot 50 mg/week in geval van persisterende hyperglycemie, sitagliptine werd gedoseerd volgens de eGFR (100 mg bij milde nierinsufficiëntie, 50 mg bij matige en 25 mg bij ernstige nierinsufficiëntie).

De gemiddelde leeftijd was 63 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 11,2 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,2% en de gemiddelde BMI was 30,4kg/m². 8,7% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Het primaire eindpunt werd gemeten op 26 weken.

Er was een grote uitval doorheen deze studie (23% op 52 weken) en een groot deel van de patiënten kreeg 'rescue therapie' met andere antidiabetica omwille van hyperglycemie (18% met albiglutide en 29% met sitagliptine). De auteurs gaven geen informatie over de aanwezige antidiabetische behandeling van de deelnemers. Het is onduidelijk welke antidiabetica werden gebruikt en of deze vergelijkbaar waren in beide studie-armen.

Bij patiënten met type 2-diabetes en nierinsufficiëntie die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging +/- orale antidiabetica, leidde het toevoegen van albiglutide, na 26 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine. (*GRADE C*)

In de verschillende subgroepen van patiënten met milde, matige of ernstige nierinsufficiëntie waren de resultaten consistent: albiglutide was non-inferieur aan sitagliptine bij milde en ernstige nierinsufficiëntie. Bij matige nierinsufficiëntie was albiglutide superieur, maar de drop-out en 'rescue' door hyperglycemie was in deze subgroep hoger dan gemiddeld. (*GRADE C (VERY LOW) for subgroups*)



3.1.1.1.1.6. Combinatietherapie met basaal insuline

Albiglutide + basaal insuline + OAD versus prandiaal insuline + basaal insuline + OAD

Albiglutide + insulien glargine +/- orale antidiabetische drugs versus prandiaal insulien lispro + insulien glargine +/- orale antidiabetische drugs

Bibliography: Rosenstock 2014a HARMONY 6

In deze open label, non-inferioriteits-RCT werden 586 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met basaal insuline met of zonder orale antidiabetica, overgeschakeld op insuline glargine + bestaande antidiabetica (maar sulfonylurea, glinides en DDP-4 inhibitoren werden gestopt).

Na stabilisatie werden de deelnemers gerandomiseerd naar albiglutide 30 mg/week of prandiale insuline lispro voor 52 weken.

Albiglutide kon verhoogd worden tot 50 mg in geval van persisterende hyperglycemie, insuline glargine werd getitreerd volgens de nuchtere glycemie en insuline lispro werd getitreerd volgens pre- en postprandiale glycemie.

De resultaten na 26 weken (primair eindpunt) worden hier gerapporteerd.

De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 11 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,5% en de gemiddelde BMI was 29 kg/m². Ongeveer 8% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

De toepasbaarheid van de resultaten van deze studie op een populatie met onvoldoende controle met basale insuline wordt wat bemoeilijkt door alle veranderingen die plaatsvonden voor randomisatie. Ook vermelden de auteurs dat de titratie van insuline glargine en insuline lispro doorheen de studie niet optimaal was. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met insuline glargine +/- OAD was het toevoegen van albiglutide na 26 weken niet inferieur aan het toevoegen van prandiaal insuline lispro wat betreft de HbA_{1c}-daling. (GRADE C)

3.1.1.1.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

De werkzaamheid en de (on)schadelijkheid van de stof werden geanalyseerd in het klinische onderzoeksprogramma HARMONY (Kalra 2016). Dit omvat acht klinische studies waarin albiglutide werd vergeleken met insuline glargine, sitagliptine, pioglitazon, glimepiride, insulielispro en liraglutide. In dit programma vertoonden pioglitazon en liraglutide een beter effect op de glycemische controle.

3.1.1.1.3. Wat besluit de jury?

Albiglutide geeft een bewezen HbA_{1c}-daling (HbA_{1c}-daling 0,84-1,04). (GRADE B)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van de HbA_{1c} van dezelfde grootteorde. (GRADE C)



3.1.1.2. Albiglutide: zijn effect op het lichaamsgewicht?

3.1.1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1.2.1.1. Monotherapie

Albiglutide versus placebo

Albiglutide 30 mg or 50mg once weekly versus placebo

Bibliography: Nauck 2016a HARMONY-2

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging was er na 52 weken geen statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van albiglutide (beide doses) in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE C)

3.1.1.2.1.2. Combinatietherapie met metformine

Albiglutide + metformine versus placebo + metformine

Albiglutide 30 to 50 mg + metformin versus placebo + metformin

Bibliography: Ahren 2014 HARMONY 3

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was er na 104 weken geen statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van albiglutide in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE C)

Albiglutide + metformine versus glimepiride + metformine

Albiglutide 30 to 50 mg + metformin \geq1500mg versus glimepiride 2 to 4 mg + metformin \geq1500mg

Bibliography: Ahren 2014 HARMONY 3

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine resulteerde het toevoegen van albiglutide in een gewichtsval na 104 weken, die statistisch significant verschilde van het toevoegen van glimepiride (deze groep kende een gewichtstoename). (GRADE C)

Albiglutide + metformine versus sitagliptine + metformine

Albiglutide 30 to 50 mg + metformin \geq1500mg versus sitagliptin 100 mg + metformin \geq1500mg
--

Bibliography: Ahren 2014 HARMONY 3

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine resulteerde het toevoegen van albiglutide na 104 weken niet in een statistisch significant verschillende gewichtsval in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine. (GRADE C)

3.1.1.2.1.3. Combinatietherapie met metformine en sulfonylurea

Albiglutide + metformine + glimepiride versus placebo + metformine + glimepiride

Albiglutide 30 to 50 mg/week + metformin \geq1500mg/d + glimepiride 4mg/d versus placebo + metformin \geq1500mg/d + glimepiride 4mg/d
--

Bibliography: Home 2015 HARMONY 5

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine en glimepiride was er na 52 weken geen statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van albiglutide in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE C)

Albiglutide + metformine + glimepiride versus pioglitazon + metformine + glimepiride

Albiglutide 30 to 50 mg/week + metformin \geq1500mg/d + glimepiride 4mg/d versus pioglitazone 30-45 mg/d + metformin \geq1500mg/d + glimepiride 4mg/d
--

Bibliography: Home 2015 HARMONY 5

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine en glimepiride was er na 52 weken een gewichtsval in de albiglutidegroep in vergelijking met de pioglitazongroep (waarin het



gewicht was gestegen tegenover baseline). (GRADE C)

Albiglutide + metformine +/- sulfonyleurea versus insuline glargine + metformine +/- sulfonyleurea

Albiglutide 30 to 50 mg/w + metformin +/- sulfonyleurea versus insuline glargine titrated + metformin +/- sulfonyleurea

Bibliography: Weissman 2014 HARMONY 4

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine +/- een sulfonyleureum was er na 52 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van albiglutide in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine. Het gewicht in de albiglutide groep was gedaald in vergelijking met de insuline glargine groep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline). (GRADE C)

3.1.1.2.1.4. Combinatietherapie met pioglitazon +/- metformine

Albiglutide + pioglitazon +/- metformine versus placebo + pioglitazon + metformine

Albiglutide 30 mg once weekly + pioglitazone +/- metformin versus placebo + pioglitazone +/- metformin

Bibliography: Reusch 2014 HARMONY 1

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met pioglitazon +/- metformine was er na 52 weken geen statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van albiglutide in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE C)

3.1.1.2.1.5. Combinatietherapie met 1 of meerdere orale antidiabetica

Albiglutide + 1 of meerdere OAD versus liraglutide + 1 of meerdere OAD

Albiglutide 50 mg/w + oral antidiabetic drugs versus liraglutide 1.8mg/d + oral antidiabetic drugs

Bibliography: Pratley 2014 HARMONY 7

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met 1 of meer orale antidiabetica was er na 32 weken minder gewichtsverlies met het toevoegen van albiglutide in vergelijking met het toevoegen van liraglutide (gemiddeld verschil -1,55 kg). (GRADE C)

Albiglutide +/- OAD versus sitagliptine +/- OAD bij patiënten met nierinsufficiëntie

Albiglutide 30 to 50mg once weekly +/- OAD versus sitagliptin 25 to 100 mg +/- OAD in patients with renal impairment

Bibliography: Leiter 2014 HARMONY 8

Bij patiënten met type 2-diabetes en nierinsufficiëntie die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging +/- orale antidiabetica, was er na 26 weken en 52 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van albiglutide in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine. Er was meer gewichtsverlies met albiglutide dan met sitagliptine.

(GRADE C at 26 weeks)

(GRADE C (VERY LOW) at 52 weeks)

3.1.1.2.1.5. Combinatietherapie met basaal insuline

Albiglutide + basaal insuline + OAD versus prandiaal insuline + basaal insuline + OAD

Albiglutide + insuline glargine +/- orale antidiabetica versus prandiaal insuline lispro + insuline glargine +/- orale antidiabetica

Bibliography: Rosenstock 2014a HARMONY 6

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met insuline glargine +/- OAD was na 26 weken het gewicht in de albiglutide groep gedaald in vergelijking met de insuline lispro groep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline). (GRADE C)



3.1.1.2.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

De werkzaamheid en de (on)schadelijkheid van de stof werden geanalyseerd in het klinische onderzoeksprogramma HARMONY (Kalra 2016). Dit omvat acht klinische studies waarin albiglutide werd vergeleken met insuline glargine, sitagliptine, pioglitazon, glimepiride, insulinelispro en liraglutide. Het gewichtsverlies bedroeg gemiddeld 1,05 kg.

3.1.1.2.3. Wat besluit de jury?

Albiglutide geeft, versus placebo, geen bewezen gewichtsdaling. (GRADE C)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van het gewicht enkel significant ten opzichte van volgende molecules: sulfonyleurea, pioglitazon, insulines in een grootteorde van 2 – 5 kg. (GRADE C)

3.1.1.3. Albiglutide: zijn effect op de bloeddruk?

Deze vraag betreft enkel het effect op de bloeddruk.
Het therapeutisch doel wordt beschreven onder vraag 2.

3.1.1.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1.3.1.1. Wat zeggen de studies?

Bloeddrukverandering versus baseline werd gerapporteerd in 3 van de 8 studies die in aanmerking kwamen voor deze review.

Slechts 1 studie voerde een statistische test uit voor dit eindpunt (Ahren 2014). Deze RCT vond geen statistisch significant verschil op gebied van bloeddrukverandering na 104 weken tussen albiglutide, sitagliptine, glimepiride en placebo, wanneer deze werden toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine.

Karagiannis 2015 voerde een meta-analyse uit van 4 RCT's waarin albiglutide werd vergeleken met placebo (toegevoegd aan eender welke antidiabetica) en stelde geen statistisch significant verschil vast op gebied van bloeddrukverandering tussen albiglutide en placebo.

Het niveau van bewijskracht is LAAG tot ZEER LAAG omwille van inconsistent rapporteren en de grote uitval in de geïncludeerde RCT's.

3.1.1.3.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

De deskundige vermeldt de volgende cardiovasculaire effecten van GLP-1 receptoragonisten in het algemeen:

Een meta-analyse van de klinische studies waaronder liraglutide, exenatide BID en exenatide QW toonde een significante daling van de waarde van de systolische arteriële bloeddruk (van -1,79 tot -2,39 mmHg) veroorzaakt door de GLP-1 receptoragonisten ten opzichte van placebo. Een negatieve trend werd ook vastgesteld voor de waarden van de diastolische arteriële bloeddruk, zonder daarom significant te zijn (Madsbad 2015).

De ABD-waarden veranderden niet in de "head-to-head" studies.



3.1.1.3.3. Wat besluit de jury?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

3.1.1.4. Albiglutide: zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?

3.1.1.4.1 Wat zegt de literatuurstudie?

De literatuurstudie bevat geen gegevens hieromtrent.

3.1.1.4.2. Wat zegt de deskundige?

Ook de deskundigen hebben hierover geen informatie bezorgd.

3.1.1.4.3. Wat besluit de jury?

Gezien het ontbreken van gegevens kan de jury hier geen besluit nemen.

3.1.1.5. Albiglutide: zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?

3.1.1.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Tabel 32. Frequentie van ongewenste effecten van albiglutide (Samenvatting van de Productkenmerken van Eperzan®)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van optreden		
	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen		Pneumonie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglycemie (wanneer Eperzan® is gebruikt in combinatie met insuline of sulfonylureumderivaten)	Hypoglycemie (wanneer Eperzan® is gebruikt als monotherapie of in combinatie met metformine of pioglitazon)	
Hartaandoeningen		Boezemfibrilleren/flutter	
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, misselijkheid	Overgeven, constipatie, dyspepsie, gastro-oesofagealen refluxziekte	Pancreatitis, intestinale obstructie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats		



3.1.1.5.2. Wat zegt de deskundige? (Goderis 2016)

- Stopzetten van de behandeling ten gevolge van bijwerkingen varieert per studie 5% (30 mg) tot en met 13% (50 mg) en lijken niet gebonden aan het soort molecule waarmee het product geassocieerd werd.
- Diarree komt voor bij 9 tot 13% van de proefpopulatie,
- nausea bij ongeveer 10% en
- braken bij 3 tot 7%.
- Ernstige hypoglycemie komt zelden voor en enkel in combinatie met een andere molecule (sulfonylureum en pioglitazon).
- Lokale reacties ter hoogte van de injectieplaatsen komen frequent voor, tussen de 8 tot 23% van patiënten op albiglutide. In die ene studie waar een statistische vergelijking met placebo uitgevoerd werd, was het verschil significant.
- Infecties van de bovenste luchtwegen werden vermeld bij 10,4% van de patiënten op albiglutide (Harmony-7) (Trujillo 2015).
- Er werden geen significante interacties vastgesteld bij gelijktijdige toediening van warfarine, digoxine en orale anticonceptiva. Albiglutide deed de AUC en de Cmax van simvastatine dalen bij gelijktijdige toediening.
- Bij 4% van de patiënten ontwikkelen zich antistoffen, maar dit leidt niet tot een verminderde hypoglycemisch effect. Wel werden lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats meer vastgesteld bij patiënten mét antistoffen (41%) vergeleken met patiënten zonder antistoffen (14%) (Tella 2015).

3.1.1.5.3. Wat besluit de jury?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

3.1.2. Dulaglutide

3.1.2.1. Dulaglutide: zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?

3.1.2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.2.1.1.1. Monotherapie

Dulaglutide versus metformine

Dulaglutide 0.75 mg or 1.5mg 1x/w versus metformin 1500-2000mg/d
Bibliography: Umpierrez 2014 AWARD-3

In deze dubbelblinde, non-inferioriteits-RCT werden 807 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met dieet en beweging of met 1 oraal antidiabeticum, gerandomiseerd naar dulaglutide 1,5 mg/week, dulaglutide 0,75 mg 1x/week of metformine (tot 1.500-2.000 mg/dag) voor 52 weken.

Ongeveer 70% van de geïncludeerde patiënten namen reeds (een lage dosis van) 1 oraal antidiabeticum (meestal metformine). Voor hen was een washout-periode van 2 weken vereist.

De primaire uitkomstmaat was de HbA_{1c} verandering na 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 56 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 3 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 7,6% en de gemiddelde BMI was 34 kg/m².



Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door een aantal vragen betreffende drop-out en het omgaan met ontbrekende data. De auteurs deden een sensitiviteitsanalyse van de voornaamste uitkomstmaten (HbA_{1c} en gewicht). Deze laatste werden echter onvolledig gerapporteerd, wat twijfels doet rijzen over hun besluit tot superioriteit op vlak van HbA_{1c} van dulaglutide 1,5 mg en over hun besluit tot non-inferioriteit van dulaglutide 0,75 mg (voornamelijk na 26 weken).

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging of 1 OAD, was een monotherapie van dulaglutide 1,5 mg/week, na 26 weken, niet inferieur en ook superieur aan een monotherapie met metformine voor wat betreft de HbA_{1c} daling (gemiddeld verschil -0,22% (95%BI -0,36 tot -0,08)). Het is onduidelijk of superioriteit ook kon worden vastgesteld met de meer conservatieve sensitiviteitsanalyse (niet gerapporteerd). De klinische relevantie van het verschil is onzeker. (GRADE B)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging of 1 OAD, was een monotherapie van dulaglutide 0,75 mg/week, na 26 weken, niet inferieur aan een monotherapie met metformine voor wat betreft de HbA_{1c} daling. (GRADE C)

Na 52 weken bleken dulaglutide 1,5 mg en 0,75 mg niet-inferieur aan metformine wat betreft de HbA_{1c} daling. (GRADE C)

3.1.2.1.1.2. Combinatietherapie met metformine

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 AWARD-5

Dit was een dubbelblinde, 4-arms RCT waarin dulaglutide 1,5 mg vergeleken werd met dulaglutide 0,75 mg, sitagliptine en placebo. De vergelijking met sitagliptine zal elders worden gerapporteerd. 783 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met 1 of 2 antidiabetica begonnen een lead-in periode waarin alle OAD werden gestopt en metformine werd opgehoogd tot \geq 1.500 mg/dag. Daarna werden ze gerandomiseerd naar dulaglutide 1,5 mg/week of 0,75 mg/week of placebo voor 26 weken. De gemiddelde leeftijd was 54 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 7 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,1% en de gemiddelde BMI was 31 kg/m².

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het feit dat deze populatie voordien op een andere antidiabetische behandeling stond, door een aantal vragen rond blindering van het evalueren van de uitkomsten, drop-out en onvolledig rapporteren van uitkomsten.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine leidde het toevoegen van dulaglutide 0,75 mg of 1,5 mg, na 26 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo (welke gestegen was tegenover baseline). (GRADE C)

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 AWARD-5 and Weinstock 2015 (104 weeks)

Dit was een dubbelblinde, 4-arms RCT waarin dulaglutide 1,5 mg vergeleken werd met dulaglutide 0,75 mg, sitagliptine en placebo. De vergelijking met placebo zal elders worden gerapporteerd.

In deze non-inferioriteits-RCT begonnen 921 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met 1 of 2 antidiabetica, een lead-in periode waarin alle OAD werden gestopt en



metformine werd opgehoogd tot ≥ 1.500 mg/dag. Daarna werden ze gerandomiseerd naar dulaglutide 1,5 mg/week of 0,75 mg/week of sitagliptine voor 104 weken. Het primaire eindpunt was HbA_{1c} verandering na 52 weken.

De gemiddelde leeftijd was 54 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 7 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,1% en de gemiddelde BMI was 31 kg/m².

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het feit dat deze populatie voordien op een andere antidiabetische behandeling stond, door een aantal vragen rond blinding, drop-out en onvolledig rapporteren van uitkomsten.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine leidde het toevoegen van dulaglutide 0,75 mg of 1,5 mg, na 52 weken en na 104 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine 100 mg.

(GRADE B AT 52 WEEKS)

(GRADE C AT 104 WEEKS)

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 AWARD-6

In deze open label, non-inferioriteits-RCT werden 599 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine (>1.500 mg/dag), gerandomiseerd naar dulaglutide 1,5 mg/week of liraglutide 1,8 mg/dag voor 26 weken. De gemiddelde dosis metformine was +/- 2.000 mg/dag.

De gemiddelde leeftijd was 56,5 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 7,2 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,1% en de gemiddelde BMI was 33,5 kg/m². Het aantal deelnemers met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis werd niet gerapporteerd. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het open-label design, maar de belangrijkste beperking is de studieduur. Het is bijvoorbeeld onduidelijk of het kleine voordeel in gewichtsverlies dat wordt gezien met liraglutide na 26 weken, ook behouden zal blijven op langere termijn.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was het toevoegen van dulaglutide, na 26 weken, niet-inferieur aan het toevoegen van liraglutide, voor wat betreft de HbA_{1c} daling. (GRADE B)

3.1.2.1.1.3. Combinatietherapie met metformine + sulfonyleurea

Dulaglutide + metformine + glimepiride versus insuline glargine + metformine + glimepiride

Dulaglutide 1.5 mg or dulaglutide 0.75 mg + metformin + glimepiride versus insulin glargine + metformin + glimepiride
--

Bibliography: Giorgino 2015 AWARD-2

In deze open label, non-inferioriteits-RCT ondergingen 810 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met 1 of meerdere OAD (waarvan minstens metformine of een sulfonyleureum), een run-in stabilisatieperiode waarin ze werden omgeschakeld naar metformine ≥ 1.500 mg/dag + glimepiride ≥ 4 mg/dag. Na stabilisatie werden ze gerandomiseerd naar dulaglutide 1,5 mg/week, dulaglutide 0,75 mg 1x/week of insuline glargine voor 78 weken. De primaire uitkomstmaat werd gemeten op 52 weken.

De gemiddelde leeftijd was 57 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,1% en de gemiddelde BMI was 32 kg/m². Na 52 weken was de gemiddelde glargine dosis



29 units/dag, de gemiddelde glimepiride dosis was 5,4 mg/dag en de gemiddelde metformine dosis was 2.300 mg/dag.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt vooral beperkt door het open label design en het feit dat de glargine titratie niet extern werd gesuperviseerd. De deelnemers stonden voordien op een andere hypoglycemiërende behandeling dan de metformine + glimepiride die ze in de studie gebruikten. Dit doet de vraag rijzen of de populatie in deze studie voldoende vergelijkbaar is met een algemene type 2-diabetespopulatie die onvoldoende onder controle is met metformine + glimepiride.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + glimepiride leidde het toevoegen van dulaglutide 1,5 mg/week na 52 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + glimepiride bleek het toevoegen van dulaglutide 0,75 mg/week, na 52 weken, non-inferieur aan het toevoegen van insuline glargine voor wat betreft de HbA_{1c} daling.

Deze resultaten bleven behouden na 78 weken.

(GRADE C)

3.1.2.1.1.4. Combinatietherapie met metformine + pioglitazon

Dulaglutide + metformine + pioglitazon versus placebo + metformine + pioglitazon

Dulaglutide 1.5 mg once weekly or 0.75mg once weekly + metformin + pioglitazone versus placebo + metformin + pioglitazone
--

Bibliography: Wysham 2014 AWARD-1

Dit was een 4-armen RCT waarin dulaglutide 1,5 mg 1x/week werd vergeleken met dulaglutide 0,75 mg 1x/week, exenatide 10 µg 2x/dag en met placebo. De andere vergelijkingen zullen elders worden gerapporteerd.

De patiënten in deze studie waren onvoldoende gecontroleerd met 1 of meerdere OAD. Ze ondergingen een lead-in periode waarin ze overschakelden naar maximaal getolereerde doses metformine + pioglitazon. Op het moment van randomisatie was de gemiddelde dosis metformine ≥ 2.500 mg/dag en de dosis pioglitazon was 45 mg/dag.

700 patiënten werden gerandomiseerd naar dulaglutide 1,5 mg of dulaglutide 0,75 mg of placebo voor 26 weken. De gemiddelde leeftijd was 56 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,1% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m².

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door een hogere drop-out en 'rescue' omwille van hyperglycemie in de placebo groep en door een onduidelijke blinderingsprocedure.

De deelnemers stonden voordien op een andere background behandeling dan de metformine + pioglitazon die ze in de studie ontvingen. Dit roept de vraag op of de populatie in deze studie voldoende vergelijkbaar is met een algemene type 2-diabetespopulatie die onvoldoende gecontroleerd is met metformine + pioglitazon.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + pioglitazon leidde het toevoegen van dulaglutide 1,5 mg of 0,75 mg, na 26 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE B)

Dulaglutide + metformine + pioglitazon versus exenatide + metformine + pioglitazon

Dulaglutide 1.5 mg once weekly or 0.75mg once weekly + metformin + pioglitazone versus exenatide 10µg twice daily + metformin + pioglitazone

Bibliography: Wysham 2014 AWARD-1

Dit was een 4-armen RCT waarin dulaglutide 1,5 mg 1x/week werd vergeleken met dulaglutide 0,75



mg 1x/week, exenatide 10 µg 2x/dag en met placebo. De andere vergelijkingen zullen elders worden gerapporteerd.

De vergelijking met exenatide had een non-inferioriteits-design.

De patiënten in deze studie waren onvoldoende gecontroleerd met 1 of meerdere OAD. Ze ondergingen een lead-in periode waarin ze overschakelden naar maximaal getolereerde doses metformine + pioglitazon. Op het moment van randomisatie was de gemiddelde dosis metformine \geq 2.500 mg/dag en de dosis pioglitazon was 45 mg/dag.

835 patiënten werden gerandomiseerd naar dulaglutide 1,5 mg of dulaglutide 0,75 mg of placebo voor 26 weken. De gemiddelde leeftijd was 56 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,1% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m².

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het feit dat er geen blinding was voor deze vergelijking en door de manier van omgaan met ontbrekende waarden.

De deelnemers stonden voordien op een andere background behandeling dan de metformine + pioglitazon die ze in de studie ontvingen. Dit roept de vraag op of de populatie in deze studie voldoende vergelijkbaar is met een algemene type 2-diabetespopulatie die onvoldoende gecontroleerd is met metformine + pioglitazon.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + pioglitazon was het toevoegen van dulaglutide 1,5 mg of 0,75 mg, na 26 weken, superieur aan het toevoegen van exenatide wat betreft de daling van het HbA_{1c}. Dit verschil bleef behouden na 52 weken. (GRADE C)

3.1.2.1.1.5. Combinatietherapie met sulfonyleurea

Dulaglutide + glimepiride versus placebo + glimepiride

Dulaglutide 1.5 mg once weekly + glimepiride (mean 4.8 mg/d) versus placebo + glimepiride

Bibliography: Dungan 2016 AWARD-8

In deze dubbelblinde RCT werden 300 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met een sulfonyleureum (\geq de helft van de maximumdosis), gerandomiseerd naar dulaglutide 1,5 mg of placebo voor 24 weken, nadat hun background sulfonyleureum was veranderd naar een equivalente dosis glimepiride (2 weken lead-in periode).

De gemiddelde leeftijd was 58 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 7,6 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,4% en de gemiddelde BMI was 31,5 kg/m². Het aantal deelnemers met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis was niet gerapporteerd. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd. De gemiddelde dosis glimepiride bij aanvang van de studie was 4,8 mg/dag.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door vragen rond de randomisatie, allocation concealment en blinding en rond de dosis glimepiride en het feit dat er geen HbA_{1c} stabilisatieperiode was voorzien na het overschakelen op glimepiride. De korte duur van deze studie is ook een probleem.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met glimepiride leidde het toevoegen van dulaglutide 1,5 mg, na 24 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE C)

3.1.2.1.1.6. Combinatietherapie met conventionele insulinebehandeling

Dulaglutide + prandiaal insuline lispro versus insuline glargine + prandiaal insuline lispro

Dulaglutide 1.5 mg or dulaglutide 0.75 mg + prandial insulin lispro +/- metformin versus insulin glargine + prandial insulin lispro +/- metformin

**Bibliography: Blonde 2015 AWARD-4**

In deze open label, non-inferioriteits-RCT werden 884 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met 1 of 2 stabiele insulinedoses (62% basaal, 38% basaal + prandiaal, 80% + OAD), aan een lead-in periode onderworpen, waarin alle OAD werden gestopt, behalve metformine ≥ 1.500 mg/dag.

Na stabilisatie werden ze gerandomiseerd naar dulaglutide 1,5 mg/week, dulaglutide 0,75 mg/week of insuline glargine, steeds in combinatie met prandiaal insuline lispro.

De follow-up bedroeg 52 weken, maar het primaire eindpunt werd gemeten op 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 59 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 12,5 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,5% en de gemiddelde BMI was 32,5 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel van de deelnemers een cardiovasculair event hadden in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Op 26 weken was de gemiddelde dagelijkse dosis insuline glargine 64 eenheden. De gemiddelde dagelijkse dosis insuline lispro met dulaglutide 1,5 mg was 93 eenheden, met dulaglutide 0,75 was dit 97 eenheden, en met insuline glargine was dit 68 eenheden.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het open label design, het ontbreken van allocation concealment, de inadequate aanpak van ontbrekende waarden en door het feit dat de deelnemers voordien op andere background medicatie stonden.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met 'conventionele insulinetherapie' was het toevoegen van dulaglutide 1,5 mg/week of 0,75 mg/week, na 26 weken, superieur aan het toevoegen van insuline glargine wat betreft de daling van het HbA_{1c}.

Deze verschillen werden behouden na 52 weken.

(GRADE C (VERY LOW))

3.1.2.1.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

De werkzaamheid en de (on)schadelijkheid van de stof werden geanalyseerd in het klinische onderzoeksprogramma AWARD (Assessment of Weekly Administration of LY21892265 in Diabetes) (Kalra 2016). In dit programma bestaande uit zes onderzoeken werden twee doses van het geneesmiddel (0,75 mg en 1,5 mg) vergeleken met een placebo, met exenatide BID, insuline glargine, metformine en sitagliptine. De dosis van 1,5 mg dulaglutide werd vergeleken met 1,8 mg liraglutide. De duur van de klinische studies varieerde tussen 26 en 104 weken.

De daling van de HbA_{1c}-waarde met een dosis van 1,5 mg varieerde tussen 0,8 – 1,6%. Het primaire beoordelingscriterium werd in alle onderzoeken bereikt. Dulaglutide in een dosis van 1,5 mg bleek superieur aan de verschillende actieve referentieproducten, met uitzondering van het AWARD-6-onderzoek waar alleen het niet-inferioriteitscriterium gehaald werd ten opzichte van liraglutide 1,8 mg (een resultaat dat niet gehaald werd met de andere GLP-1 receptoragonisten). Hoewel het als "langwerkend" beschouwd wordt, is dulaglutide beter gebleken voor postprandiale glycemische controle dan exenatide-BID.

3.1.2.1.3. Wat besluit de jury?

Dulaglutide geeft een bewezen HbA_{1c}-daling (HbA_{1c}-daling 0,84 – 1,3). (GRADE C)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van de HbA_{1c} van dezelfde grootteorde (GRADE C) behalve voor sitagliptine 100 mg dat minder HbA_{1c}-daling geeft dan dulaglutide 1,5 mg (GRADE C-B).



3.1.2.2. Dulaglutide: zijn effect op het lichaamsgewicht?

3.1.2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.2.2.1.1. Monotherapie

Dulaglutide versus metformine

Dulaglutide 0.75 mg or 1.5mg 1x/w versus metformin 1500-2000mg/d

Bibliography: Umpierrez 2014 AWARD-3

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging of 1 OAD, was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van dulaglutide 0,75 mg/week in vergelijking met het toevoegen van metformine. Er was meer gewichtsverlies met metformine dan met dulaglutide 0,75 mg.

Er was geen statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van dulaglutide 1,5 mg/week in vergelijking met het toevoegen van metformine.

(GRADE B)

Dit verschil in gewichtsverlies tussen groepen bleef bewaard op 52 weken. (GRADE C)

3.1.2.2.1.2. Combinatietherapie met metformine

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 AWARD-5

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van dulaglutide (beide doses) in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met dulaglutide dan met placebo.

GRADE: not assessed

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 AWARD-5 and Weinstock 2015 (104 weeks)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was er na 52 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van dulaglutide (beide doses) in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine.

Er was meer gewichtsverlies met dulaglutide dan met sitagliptine.

(GRADE B)

Na 104 weken bleef het verschil in gewichtsverlies statistisch significant voor dulaglutide 1,5 mg in vergelijking met sitagliptine. Het verschil tussen dulaglutide 0,75 mg en sitagliptine was niet langer statistisch significant. (GRADE C)

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 AWARD-6

Ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het open-label design, maar de belangrijkste beperking is de studieduur. Het is bijvoorbeeld onduidelijk of het kleine voordeel in gewichtsverlies dat wordt gezien met liraglutide na 26 weken, ook behouden zal



blijven op langere termijn.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van dulaglutide in vergelijking met het toevoegen van liraglutide.

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met dulaglutide. Het verschil was 0,71 kg (95%BI 0,17 tot 1,26). De ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval omvat een klinisch niet-relevant effect.

(GRADE B)

3.1.2.2.1.3. Combinatietherapie met metformine + sulfonyleurea

Dulaglutide + metformine + glimepiride versus insuline glargine + metformine + glimepiride

Dulaglutide 1.5 mg or dulaglutide 0.75 mg + metformin + glimepiride versus insuline glargine + metformin + glimepiride

Bibliography: Giorgino 2015 AWARD-2

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + glimepiride was er na 52 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van dulaglutide (beide doses) in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

Er was meer gewichtsverlies met dulaglutide dan met insuline glargine.

Deze resultaten bleven behouden na 78 weken.

(GRADE C)

3.1.2.2.1.4. Combinatietherapie met metformine + pioglitazon

Dulaglutide + metformine + pioglitazon versus placebo + metformine + pioglitazon

Dulaglutide 1.5 mg once weekly or 0.75mg once weekly + metformin + pioglitazone versus placebo + metformin + pioglitazone

Bibliography: Wysham 2014 AWARD-1

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + pioglitazon was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van dulaglutide in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Het gewicht met dulaglutide 1,5 mg was gedaald in vergelijking met de placebo groep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

Er was minder gewichtstoename met dulaglutide 0,75 mg dan met placebo.

(GRADE B)

Dulaglutide + metformine + pioglitazon versus exenatide + metformine + pioglitazon

Dulaglutide 1.5 mg once weekly or 0.75mg once weekly + metformin + pioglitazone versus exenatide 10µg twice daily + metformin + pioglitazone

Bibliography: Wysham 2014 AWARD-1

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + pioglitazon was er na 26 weken geen statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van dulaglutide 1,5 mg in vergelijking met het toevoegen van exenatide. Er was echter meer gewichtsverlies met het toevoegen van exenatide dan met dulaglutide 0,75 mg. Deze verschillen bleven behouden na 52 weken. (GRADE C)

3.1.2.2.1.5. Combinatietherapie met sulfonyleurea

Dulaglutide + glimepiride versus placebo + glimepiride

Dulaglutide 1.5 mg once weekly + glimepiride (mean 4.8 mg/d) versus placebo + glimepiride

Bibliography: Dungan 2016 AWARD-8

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met glimepiride was er na 24 weken geen statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van dulaglutide 1,5 mg in



vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE C)

3.1.2.2.1.6. Combinatietherapie met conventionele insulinebehandeling

Dulaglutide + prandiaal insuline lispro versus insuline glargine + prandiaal insuline lispro

Dulaglutide 1.5 mg or dulaglutide 0.75 mg + prandial insulin lispro +/- metformin versus insulin glargine + prandial insulin lispro +/- metformin
--

Bibliography: Blonde 2015 AWARD-4

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met 'conventionele insuliner therapie' was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van dulaglutide 1,5 mg/week of 0,75 mg/week in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

Het gewicht in de dulaglutide 1,5 mg/week groep was gedaald in vergelijking met de insuline glargine groep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

Er was meer gewichtstoename met insuline glargine dan met dulaglutide 0,75 mg/week.

Deze verschillen werden behouden na 52 weken.

(GRADE C (VERY LOW))

3.1.2.2.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

De werkzaamheid en de (on)schadelijkheid van de stof werden geanalyseerd in het klinische onderzoeksprogramma AWARD (Assessment of Weekly Administration of LY21892265 in Diabetes) (Kalra 2016). Een gewichtsverlies tot 3,2 kg werd vastgesteld.

3.1.2.2.3. Wat besluit de jury?

Dulaglutide geeft, versus placebo, een bewezen gewichts daling van maximum 1,3 kg. (GRADE B)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van het gewicht enkel significant ten opzichte van volgende molecules: DPP-4-inhibitoren (sitagliptine) en insuline in een grootteorde van 1-3 kg. (GRADE C)

3.1.2.3. Dulaglutide: zijn effect op de bloeddruk?

3.1.2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Deze vraag betreft enkel het effect op de bloeddruk. Het therapeutisch doel wordt beschreven onder vraag 2.

3.1.2.3.1.1. Wat zeggen de studies?

Bloeddrukverandering tegenover baseline werd gerapporteerd in alle (8) RCT's die in aanmerking kwamen voor dit literatuuroverzicht. De resultaten kunnen worden geraadpleegd in de gedetailleerde 'clinical evidence profiles' in het lange document (Engelstalig).

4 RCT's die werden geïnccludeerd in dit literatuuroverzicht vergeleken dulaglutide met placebo (toegevoegd aan de background antidiabetica). Drie van deze RCT's vinden statistisch significante verschillen tussen dulaglutide en placebo voor de systolische bloeddruk, na 24-26 weken, maar niet voor de diastolische bloeddruk. Na 52 weken waren de verschillen niet statistisch significant.

De studies die dulaglutide vergeleken met een andere actieve behandeling stelden geen statistische significante verschillen vast op vlak van bloeddrukverandering op het einde van de studie.



Karagiannis 2015 voerde een meta-analyse uit van 5 RCT's die dulaglutide met placebo vergeleken (toegevoegd aan eender welke antidiabetica – duur ≥ 12 weken) en vond een statistisch significant verschil in systolisch bloeddrukverandering tussen dulaglutide en placebo (-2 mmHg (95%BI -3,27 tot -0,28)). Er werd geen statistisch significant verschil gevonden voor de diastolische bloeddruk.

De kwaliteit van de bewijskracht is LAAG omwille van de problemen met de studiekwaliteit die reeds werden gerapporteerd in de conclusietabellen.

3.1.2.3.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

De deskundige vermeldt de cardiovasculaire effecten van GLP-1 receptoragonisten in het algemeen: Een meta-analyse van klinische onderzoeken met liraglutide, exenatide-BID en -QW leverde een significante daling op van de systolische arteriële bloeddruk (van -1,79 tot -2,39 mmHg) door GLP-1 receptoragonisten t.o.v. placebo. Er werd ook een negatieve trend vastgesteld voor de waarden van de diastolische arteriële bloeddruk, die niet significant was. (Madsbad 2015).

De waarden voor de ABD veranderden niet in het vergelijkende onderzoeksprogramma.

3.1.2.3.3. Wat besluit de jury?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

3.1.2.4. Dulaglutide: zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?

3.1.2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De literatuurstudie bevat geen gegevens hieromtrent.

3.1.2.4.2. Wat zegt de deskundige?

Ook de deskundigen hebben hierover geen informatie bezorgd.

3.1.2.4.3. Wat besluit de jury?

Gezien het ontbreken van gegevens kan de jury hier geen besluit nemen



3.1.2.5. Dulaglutide: zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?

3.1.2.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Tabel 33. Frequentie van ongewenste effecten van dulaglutide (Samenvatting van de Productkenmerken van Trulicity®)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van optreden			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglycemie* (bij gebruik in combinatie met prandiale insuline, metformine of metformine plus glimepiride)	Hypoglycemie* (bij gebruik als monotherapie of in combinatie met metformine plus pioglitazon)		
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, diarree, braken§, buikpijn§	Verminderde eetlust, dyspepsie, obstipatie, flatulentie, opgezette buik, gastro-oesofageale refluxziekte, eructatie		Acute pancreatitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	Pruritus op de injectieplaats	
Onderzoeken		Sinustachycardie, eerstegraads atrioventriculair block		

*Gedocumenteerde, symptomatische hypoglycemie en bloedglucose \leq tot 3,9 mmol/L

§Alleen dosis dulaglutide 1,5 mg. Met dulaglutide 0,75 mg traden de bijwerkingen op in de frequentie van de eerstvolgende lagere incidentiegroep.

3.1.2.5.2. Wat zegt de deskundige? (Goderis 2016)

- Stopzetten van de behandeling ten gevolge van bijwerkingen trad op tussen de 1% en 3% bij dulaglutide 0,75 en tussen de 3% en de 5% voor dulaglutide 1,5. Enkel bij 1 studie, een vergelijkende studie met liraglutide, werd bij 21% van de patiënten de behandeling stopgezet.
- Diarree komt voor tussen de 8% en de 16%,
- nausea bij 8% tot 20% en
- braken bij 3% tot 17%. Gastro-intestinale bijwerkingen komen frequenter voor bij de hogere dosis dulaglutide. Er werden significant meer gastro-intestinale bijwerkingen gevonden in vergelijkende studies met placebo, sitagliptine en insuline glargine en lispro.
- Ernstige hypoglycemieën zijn zeldzaam en enkel in aanwezigheid van een antidiabeticum waarvan deze bijwerking gekend is (glimepiride/insuline lispro).



- Lokale reacties op de injectieplaats werden gemeld bij ongeveer 1% van de patiënten op dulaglutide. Infecties van de bovenste luchtwegen werden vermeld bij 4% van de patiënten op dulaglutide 1,5 mg en bij 5% van de patiënten op dulaglutide 0,75 mg (Trujillo 2015).
- Gedurende vier fase II en vijf fase III studies ontwikkelde 1,6% van de proefpersonen antistoffen. Dit had geen effect op de hypoglycemische werking van dulaglutide. Er werden geen significante interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van paracetamol, lovastatine, lisinopril en warfarine. Er is geen dosisaanpassing bij nier- en leverinsufficiëntie (Tella 2015).

3.1.2.5.3. Wat besluit de jury?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

3.1.3. Exenatide (2x/dag)

3.1.3.1. Exenatide (2x/dag): zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?

3.1.3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.3.1.1.1. Monotherapie

Exenatide 2x/dag versus placebo

Exenatide 5µg twice daily or 10µg twice daily versus placebo

Bibliography: Moretto 2008

In deze dubbelblinde RCT werden 233 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met dieet en fysieke beweging, gerandomiseerd naar exenatide 5 µg 2x/dag, exenatide 10 µg 2x/dag, of placebo, gedurende 24 weken.

De gemiddelde leeftijd was 54, de gemiddelde duur van de diabetes 2 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 7,8% en de gemiddelde BMI was 31 kg/m². Patiënten met klinisch significante cardiale of renale pathologie werden niet toegelaten tot de studie.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door de methode waarmee met ontbrekende waarden is omgegaan, en door de onduidelijke blindering van de beoordelaar. Het is moeilijk om een volledige analyse te maken aangezien er geen betrouwbaarheidsintervallen werden gerapporteerd, en omdat dit maar één enkele studie is.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging, leidde het toevoegen van exenatide 5 µg of 10 µg 2x/dag, na 24 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (*GRADE B*)

3.1.3.1.1.2. Combinatietherapie met metformine

Exenatide 2x/dag + metformine versus placebo + metformine

Exenatide 5 µg or 10 µg twice daily + metformin ≥1500mg/d versus placebo + metformin metformin ≥1500mg/d

Bibliography: DeFronzo 2005

In deze triple-blinde RCT, werden 336 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine ≥1.500 mg/dag, gerandomiseerd naar exenatide 5 µg 2x/dag, exenatide 10 µg 2x/dag of placebo, gedurende 30 weken.

De gemiddelde leeftijd was 53, de gemiddelde duur van de diabetes 5,9 jaar, de gemiddelde baseline



HbA_{1c} was 8,2% en de gemiddelde BMI was 34 kg/m².

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door de methode waarmee met ontbrekende waarden is omgegaan. De bibliografiegroep kan de precisie moeilijk nagaan omdat er geen betrouwbaarheidsintervallen werden berekend.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, leidde het toevoegen van exenatide 5 µg of 10 µg 2x/dag, na 30 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (*GRADE B*)

Exenatide 2x/dag + metformine versus sulfonyleurea + metformine

Exenatide 10µg twice daily + metformin +/- 2000mg/d versus glimepiride metformin +/- 2000mg/d
--

Bibliography: Gallwitz 2012 and Simo 2015 (EUREXA)
--

Exenatide 10µg 2x/d + metformin 1000-2000mg/d versus glimepiride 2mg 3x/d + metformin 1000-2000mg/d
--

Bibliography: Derosa 2011

Exenatide 10µg 2x/d + metformin 1000-2000mg/d versus glibenclamide 5mg 3x/d + metformin 1000-2000mg/d
--

Bibliography: Derosa 2010

In 3 RCT's werden patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine, gerandomiseerd naar exenatide 10 µg 2x/dag of naar sulfonyleurea.

- In één open-label, niet-inferioriteits-RCT door Gallwitz 2012 (EUREXA), werden 1.029 patiënten gerandomiseerd naar exenatide of glimepiride gedurende 3 tot 4 jaar. Het primaire eindpunt was "tijd tot het falen van de behandeling" (gedefinieerd als onvoldoende glycemische controle, HbA_{1c} >9% na de eerste 3 maanden of >7% bij twee opeenvolgende bezoeken met 3 maanden ertussen, na de eerste 6 maanden.)

De gemiddelde leeftijd was 56, de gemiddelde duur van de diabetes 5,7 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 7,5% en de gemiddelde BMI was 32 kg/m². De gemiddelde dosis glimepiride was 2,01 mg eenmaal per dag.

- In één enkelblinde RCT van Derosa 2011, werden 111 patiënten gerandomiseerd naar exenatide 10 µg 2x/dag of naar glimepiride 2 mg 3x/dag gedurende 52 weken.

De gemiddelde leeftijd was 56, de gemiddelde duur van de diabetes werd niet gerapporteerd, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,8% en de gemiddelde BMI was 28 kg/m².

- In één enkelblinde RCT van Derosa 2010, werden 128 patiënten gerandomiseerd naar exenatide 10 µg 2x/dag of glibenclamide 5 mg 3x/dag gedurende 52 weken.

De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes werd niet gerapporteerd, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,9% en de gemiddelde BMI was 29 kg/m².

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door de verschillen in studie-opzet (EUREXA versus de beide Derosa-studies), het gebrek aan blindering van het studie-personeel, en de hoge uitval in de grootste studie. Daarenboven was de gemiddelde HbA_{1c} bij aanvang van de studie veel hoger bij beide Derosa-studies in vergelijking met EUREXA, en de dosis van sulfonyleurea in EUREXA veel lager dan in de Derosa-studies.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, was het toevoegen van exenatide, na 3-4 jaren, superieur in vergelijking met het toevoegen van glimepiride voor het eindpunt "falen van de behandeling" (HR 0,75; 95%BI 0,62 tot 0,90). (*GRADE C (VERY LOW)*)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, leidde het toevoegen van exenatide, na 52 weken, niet tot een statistisch significante verschil van HbA_{1c} in vergelijking met het



toevoegen van sulfonylurea. (GRADE C)

Exenatide 2x/dag + metformine versus lixisenatide + metformine

Lixisenatide 20µg once daily + metformin 2000mg/d versus exenatide 10µg twice daily + metformin 2000mg/d

Bibliography: Rosenstock 2013 GetGoal-X

In deze open-label niet-inferioriteits-RCT, werden 639 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine +/- 2.000 mg, gerandomiseerd naar lixisenatide 20 µg eenmaal per dag of exenatide 10 µg twee maal per dag gedurende 24 weken.

De gemiddelde leeftijd was 54,7, de gemiddelde duur van de diabetes 6,8 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,0% en de gemiddelde BMI was 33,6 kg/m².

De auteurs hadden een bijkomende 52 weken voor de follow-up van veiligheid gepland maar deze resultaten werden (nog?) niet gepubliceerd.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het open-label design en door de ontoereikende manier waarmee met ontbrekende waarden is omgegaan. De duur van deze studie is slechts 24 weken. De bibliografiegroep weet niet of deze resultaten over een langere periode ook behouden blijven.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, was het toevoegen van lixisenatide, na 24 weken, non-inferieur voor het verlagen van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van exenatide.

Bemerk dat de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval 0,3% is. De non-inferioriteitsmarge voor deze studie werd gevestigd op 0,4% HbA_{1c}.

(GRADE C)

Exenatide 2x/dag + metformine versus insuline aspart 70/30 + metformine

Exenatide 10µg twice daily + metformin +/- 200mg/d versus premixed insulien aspart 70/30 twice daily + metformin +/- 2000mg/d

Bibliography: Gallwitz 2011

In deze open-label, niet-inferioriteits-RCT, werden 363 patiënten met type 2-diabetes, die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine +/- 2.000 mg/dag, gerandomiseerd naar exenatide 10 µg 2x/dag of naar een mengpreparaat van insuline aspart 70/30 2x/dag gedurende 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes 5 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 7,9% en de gemiddelde BMI was 33,4 kg/m².

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het open-label design, de onduidelijke randomisatie en allocation concealment, en het onvolledig rapporteren van studie-uitval.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, was het toevoegen van exenatide na 26 weken, niet-inferieur voor de daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van een mengpreparaat insuline aspart 70/30.

Bemerk dat de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval 0,29% is. De non-inferioriteitsmarge voor deze studie werd gevestigd op 0,4% HbA_{1c}.

(GRADE C)

3.1.3.1.1.3. Combinatietherapie met sulfonylurea

Exenatide 2x/dag + sulfonylurea versus placebo + sulfonylurea

Exenatide 5µg or 10µg twice daily + sulphonylurea versus placebo + sulfonylurea

Bibliography: Buse 2004



In deze triple-blinde RCT, werden 377 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met sulfonyleurea, gerandomiseerd naar exenatide 5 µg 2x/dag, exenatide 10 µg 2x/dag, of naar placebo, gedurende 30 weken.

De gemiddelde leeftijd was 55, de gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,6% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m². Deelnemers namen de maximaal werkzame dosis sulfonyleurea bij randomisatie. 45% van de deelnemers namen glipizide, 33% glyburide en 20% glimepiride.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door de grote uitval doorheen de studie (31%) en omdat de uitval groter was in de placebogroep. Het is moeilijk om een volledige analyse te maken omwille van het onvolledig rapporteren van de betrouwbaarheidsintervallen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met sulfonyleurea, leidde het toevoegen van exenatide, na 30 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE C)

3.1.3.1.1.4. Combinatietherapie met metformine of sulfonyleurea of beide

Exenatide 2x/dag + levensstijlwijziging + metformine en/of sulfonyleurea versus placebo + levensstijlwijziging + metformine en/of sulfonyleurea

Exenatide 10µg twice daily + lifestyle modification +/- MET +/- SU versus placebo + lifestyle modification + MET +/- SU
--

Bibliography: Apovian 2010

In deze dubbelblinde RCT, werden 196 patiënten met type 2-diabetes, onvoldoende gecontroleerd met metformine of sulfonyleurea of beide, gerandomiseerd naar exenatide 10 µg 2x/dag of placebo gedurende 24 weken. Patiënten in beide groepen volgden een intensief programma van levensstijlwijziging (dieet en beweging). Het hoofddoel van deze studie was gewichtsverlies.

De gemiddelde leeftijd was 54,8 jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 5,5 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 7,6% en de gemiddelde BMI was 33,8 kg/m².

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door een studie-uitval van 27% en door de relatief korte duur van de studie.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine of sulfonyleurea of beide, leidde het toevoegen van exenatide 10 µg 2x/dag + een levensstijlwijziging, na 24 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo + een levensstijlwijziging. (GRADE C)

Deze resultaten waren consistent bij de verschillende subgroepen volgens orale (achtergrond-) therapie voor metformine en metformine + sulfonyleurea, maar niet voor sulfonyleurea alleen (waarschijnlijk omwille van gebrek aan power).

Exenatide 2x/dag + metformine +/- sulfonyleurea versus liraglutide + metformine +/- sulfonyleurea

Liraglutide 1.8mg once daily +/- MET +/- SU versus exenatide 10µg twice daily +/- MET +/- SU

Bibliography: Buse 2009 LEAD-6

In deze open-label, niet-inferioriteits-RCT, werden 464 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine + sulfonyleurea (63%) of enkel metformine (27%) of enkel sulfonyleurea (10%), gerandomiseerd naar liraglutide 1,8 mg per dag of exenatide 10 µg 2x/dag gedurende 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes 8,2 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,2% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m². Patiënten met klinisch significante cardiovasculaire ziekte of nierinsufficiëntie werden niet toegelaten tot de studie.



Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt vooral beperkt door het open-label design, door de methode waarmee met ontbrekende waarden werd omgegaan, en door de korte duur van de studie (geen gegevens na 26 weken).

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonyleurea of metformine of sulfonyleurea, was het toevoegen van liraglutide 1,8 mg eenmaal per dag, na 26 weken superior voor de daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van exenatide 10 µg 2x/dag. (GRADE C)

3.1.3.1.1.5. Combinatietherapie met metformine + sulfonyleurea

Exenatide + metformine + sulfonyleurea versus placebo + metformine + sulfonyleurea

Exenatide 5µg or 10µg twice daily + metformin + sulphonyleurea versus placebo + metformin + sulphonyleurea

Bibliography: Kendall 2005

In deze dubbelblinde RCT werden 733 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine ≥ 1.500 mg/dag + een sulfonyleureum gerandomiseerd naar exenatide 5 µg 2x/dag, exenatide 10 µg 2x/dag of placebo voor 30 weken. De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,5% en de gemiddelde BMI was 33,6 kg/m².

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + een sulfonyleureum leidde het toevoegen van exenatide 5 µg of exenatide 10 µg, na 30 weken, tot een statistisch significante daling van het HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo (welke gestegen was tegenover baseline). (GRADE B)

Exenatide 2x/dag + metformine + sulfonyleurea versus bifasische insuline aspart (30% aspart) + metformine + sulfonyleurea

Twee RCT's (waarvan een met drie studie-armen) onderzochten de vergelijking tussen exenatide 10 µg 2x/dag en bifasische insuline aspart bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonyleurea. Beide zijn van lage kwaliteit wanneer zij individueel bekeken worden. De vergelijkingen worden hieronder in detail beschreven. Er zijn enkele verschillen wat betreft de duur en dosisschema van insuline, en het mogelijke stopzetten van sulfonyleurea in de insuline-arm.

Er is tegenstrijdige evidentie rond HbA_{1c} (exenatide wordt verkozen in 1 studie, bifasische insuline aspart in de andere studie). (GRADE C (VERY LOW))

Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonyleurea versus biphasic insulin aspart 2x/d+ metformin + sulphonyleurea

Bibliography: Nauck 2007

In deze open-label, niet-inferioriteits-RCT, werden 505 patiënten met type 2-diabetes, die onvoldoende gecontroleerd waren door "optimaal werkzame" metformine + sulfonyleurea, gerandomiseerd naar exenatide 10 µg 2x/dag of naar bifasische insuline aspart (30% aspart) 2x/dag gedurende 52 weken.

De gemiddelde leeftijd was 59, de gemiddelde duur van de diabetes 10 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,6% en de gemiddelde BMI was 30,4 kg/m². Op het einde van de studie was de gemiddelde dosis van het insuline-mengpreparaat 24,4 units/dag.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het open-label design, door de ongelijke studie-uitval en door de relatief lage dosis insuline die in deze studie werd gebruikt.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonyleurea, was het toevoegen van exenatide 10 µg 2x/dag, na 52 weken niet-inferior voor de daling van HbA_{1c} in



vergelijking met het toevoegen van bifasische insuline aspart 30. (GRADE C)

Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus biphasic insulin aspart twice daily + metformin

Bibliography: Bergenstal 2009

Dit was een studie met drie armen, die exenatide vergeleek met twee dosisschema's van bifasische insuline aspart 30.

In deze open-label niet-inferioriteits-RCT, werden 248 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine + sulfonyleurea, gerandomiseerd naar exenatide 10 µg 2x/dag (toegevoegd bij metformine en sulfonyleurea) of naar bifasische insuline aspart (30% aspart) 2x/dag (toegevoegd bij metformine, sulfonyleurea werd gestopt) gedurende 24 weken.

De gemiddelde leeftijd was 52, de gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 10,2% en de gemiddelde BMI was 34 kg/m². Op het einde van de trial was de gemiddelde dosis van de het insuline-mengpreparaat 96,1 units/dag.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het open-label design, door ongelijke studie-uitval, en door de ontoereikende manier waarmee met ontbrekende waarden is omgegaan.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonyleurea, was het toevoegen van bifasische insuline aspart 30 2x/dag aan metformine (sulfonyleureum werd gestopt), na 24 weken superieur voor de daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van exenatide 10 µg 2x/dag aan metformine + sulfonyleurea. (GRADE C)

Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus biphasic insulin aspart once daily + metformin + sulphonylurea

Bibliography: Bergenstal 2009

Dit was een studie met drie armen, die exenatide vergeleek met twee dosisschema's van bifasische insuline aspart 30.

In deze open-label niet-inferioriteits-RCT, werden 248 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine + sulfonyleurea, gerandomiseerd naar exenatide 10 µg 2x/dag (toegevoegd bij metformine en sulfonyleurea) of naar bifasische insuline aspart (30% aspart) 1x/dag (toegevoegd bij metformine en sulfonyleurea) gedurende 24 weken.

De gemiddelde leeftijd was 52, de gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 10,2% en de gemiddelde BMI was 34 kg/m². Op het einde van de studie, was de gemiddelde dosis van het insuline-mengpreparaat 44,9 units/dag.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het open-label design, door ongelijke studie-uitval, en door de ontoereikende manier waarmee met ontbrekende waarden is omgegaan.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonyleurea, was het toevoegen van bifasische insuline aspart 30 1x/dag aan metformine + sulfonyleurea, na 24 weken superieur voor de daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van exenatide 10 µg 2x/dag aan metformine + sulfonyleurea. (GRADE C)

Exenatide + metformine + sulfonyleurea versus insuline glargine + metformine + sulfonyleurea**Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus insulin glargine + metformin + sulfonyleurea**

Bibliography: Heine 2005

In deze open-label, niet-inferioriteits-RCT, werden 551 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine + sulfonyleurea, gerandomiseerd naar exenatide 10 µg 2x/dag of insuline glargine, gedurende 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 59, de gemiddelde duur van de diabetes 9,5 jaar, de gemiddelde baseline



HbA_{1c} was 8,2% en de gemiddelde BMI was 31 kg/m². Op 26 weken was de gemiddelde dosis van insuline glargine 25,0 units/dag.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het open-label design, door ongelijke studie-uitval, en door de relatief lage dosis van insuline glargine.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonyleurea, was het toevoegen van exenatide, na 26 weken niet-inferieur voor de daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine. (*GRADE C*)

3.1.3.1.1.6. Combinatietherapie met metformine en pioglitazon

Dulaglutide + metformine + pioglitazon versus exenatide + metformine + pioglitazon

Zie dulaglutide (3.1.2.1.1.4. Combinatietherapie met metformine + pioglitazon: Dulaglutide + metformine + pioglitazon versus exenatide + metformine + pioglitazon).

3.1.3.1.1.7. Combinatietherapie met OAD

Exenatide 2x/dag +/- OAD versus exenatide eenmaal per week +/- OAD

Exenatide LR 2mg once weekly +/- OAD versus exenatide 10µg twice daily +/- OAD

Bibliography: Drucker 2008 DURATION-1, Blevins 2011 DURATION-5

Twee RCT's vergeleken exenatide 10 µg 2x/dag met exenatide 2 mg eenmaal per week bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met dieet en beweging en/of ≥ 1 OAD.

In de eerste, open-label, niet-inferioriteits-RCT van Drucker 2008 DURATION-1, werden 303 patiënten gerandomiseerd naar exenatide LR 2 mg eenmaal per week of exenatide 10 µg 2x/dag gedurende 30 weken.

De gemiddelde leeftijd was 55, de gemiddelde duur van de diabetes 6,7 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,3% en de gemiddelde BMI was 35 kg/m².

In de tweede, open-label, niet-inferioriteits-RCT van Blevins 2011 DURATION-5, werden 254 patiënten gerandomiseerd en gevolgd gedurende 24 weken.

De gemiddelde leeftijd was 56, de gemiddelde duur van de diabetes 7 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,4% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m².

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt vooral beperkt door het open-label design en door de ontoereikende manier waarmee met ontbrekende waarden is omgegaan.

De interpretatie van deze resultaten worden verder bemoeilijkt door de inclusie van patiënten die eender welke orale antidiabetica namen. Gebaseerd op deze resultaten is het moeilijk een uitspraak te doen over de combinatie van een GLP-1 receptoragonist met een specifiek oraal antidiabeticum.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging of ≥ 1 OAD, was het toevoegen van exenatide LR 2 mg eenmaal per week, na 24 tot 30 weken superieur voor de daling van HbA_{1c}, in vergelijking met het toevoegen van exenatide 10 µg 2x/dag. (*GRADE C*)

Exenatide 2x/dag + OAD versus insuline glargine + OAD

Exenatide 10µg twice daily + OAD versus insulien glargine + OAD

Bibliography: Davies 2009 HEELA

In deze open-label RCT, werden 235 patiënten met type 2-diabetes, onvoldoende gecontroleerd met 2 of 3 OAD, gerandomiseerd naar exenatide 10 µg 2x/dag of insuline glargine gedurende 26 weken.

De gemiddelde dosis insuline glargine op het einde van de studie was 38,7 IE/dag.

De gemiddelde leeftijd was 56,5, de gemiddelde duur van de diabetes 8,7 jaar, de gemiddelde



baseline HbA_{1c} was 8,6% en de gemiddelde BMI was 34,1 kg/m². 15,8% van de deelnemers had een cardiovasculair event in de voorgeschiedenis. Patiënten met chronisch nierlijden (serum creatinine ≥ 135 $\mu\text{mol/L}$ voor mannen en ≥ 110 $\mu\text{mol/L}$ voor vrouwen) werden niet tot de studie toegelaten.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het open-label design, doordat niet werd gespecificeerd welke OAD de patiënten ook namen, en door de relatief korte studieduur.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met 2 of 3 OAD, werd een samengesteld eindpunt van HbA_{1c} $\leq 7,4\%$ EN gewichtstoename $\leq 1\text{kg}$ na 26 weken vaker bereikt met het toevoegen van exenatide 10 μg 2x/dag, in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine. Het verschil was statistisch significant. (GRADE C)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met 2 of 3 OAD, leidde het toevoegen van exenatide 10 μg 2x/dag, na 26 weken, niet tot een statistisch significant verschil van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine. (GRADE C)

3.1.3.1.1.8. Combinatietherapie met insuline glargine

Exenatide 2x/dag + insuline glargine +/- metformine of pioglitazon versus placebo + insuline glargine +/- metformine of pioglitazon

Exenatide twice daily + insulin glargine +/- MET +/- PIO vs placebo + insulin glargine +/- MET +/- PIO

Bibliography: Buse 2011

In deze dubbelblinde RCT werden 464 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met insuline glargine (minimaal 20 units/dag), alleen of in combinatie met een stabiele dosis metformine of pioglitazon of beide, gerandomiseerd naar exenatide 10 μg 2x/dag of placebo gedurende 30 weken. Insuline glargine werd in beide groepen getitreerd tot een nuchtere glucose van <100 mg/dL.

De gemiddelde leeftijd was 59, de gemiddelde duur van de diabetes 12 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,4% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m². Deelnemers met klinisch significante cardiale of renale pathologie werden niet toegelaten tot de studie.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt enigzins beperkt door de verschillende mogelijke andere behandelingen, door sommige problemen met de titratie van insuline glargine en door de relatief korte duur van de studie.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met insuline glargine +/- metformine +/- pioglitazon, leidde het toevoegen van exenatide 10 μg 2x/dag, na 30 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE B)

Exenatide 2x/dag + insuline glargine + metformine versus insuline lispro + insuline glargine + metformine

Exenatide 10μg twice daily + insulin glargine +/- metformin versus mealtime insulin lispro + insulin glargine +/- metformin
--

Bibliography: Diamant 2014

In deze open-label, niet-inferioriteits-RCT, werden 627 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met insuline glargine en metformine +/- sulfonyleurea, gerandomiseerd naar exenatide 10 μg 2x/dag of insuline lispro (bij de maaltijd) gedurende 30 weken. Sulfonyleureum werd gestopt.

De gemiddelde leeftijd was 60, de gemiddelde duur van de diabetes 12 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,2% en de gemiddelde BMI was 32 kg/m². Patiënten met klinisch significante cardiale ziekte werden niet toegelaten tot de studie. Patiënten met een creatinineklaring ≥ 30 ml/min werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel patiënten met nierinsufficiëntie



daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het open-label design en de relatief korte studieduur.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met insuline glargine en metformine +/- sulfonyleurea, was het toevoegen van exenatide 10 µg 2x/dag, na 30 weken, niet-inferieur voor de daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van insuline lispro (rond de maaltijd). (GRADE C)

3.1.3.1.1.9. Triple therapie versus sequentiële therapie

Metformine + pioglitazon + exenatide 2x/dag versus metformine, later + sulfonyleurea, later + 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 EDICT

In deze open-label RCT, werden 249 patiënten met een nieuwe diagnose van type 2-diabetes gerandomiseerd naar triple-therapie met metformine 2.000 mg/dag + pioglitazon 30 mg/dag + exenatide 10 µg 2x/dag of naar een sequentiële therapie, waarbij begonnen werd met metformine, en waarbij sulfonyleurea en daarna insuline glargine werd toegevoegd bij onvoldoende controle, gedurende 2 jaar.

De gemiddelde leeftijd was 46, de gemiddelde duur van de diabetes 5 maanden, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,6% en de gemiddelde BMI was 36,5 kg/m².

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het open-label design, door de ontoereikende manier waarmee met ontbrekende waarden is omgegaan (30% ontbrekend), de zeer strikte HbA_{1c}-streefwaarden en door problemen met selectief rapporteren.

Bij patiënten met een nieuwe diagnose van diabetes, resulteerde triple therapie met metformine, pioglitazon en exenatide, na 2 jaar, in een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met een sequentiële therapie waarbij gestart werd met metformine, en waarbij sulfonyleurea en daarna insuline glargine werd toegevoegd bij onvoldoende controle. (GRADE C (VERY LOW))

3.1.3.1.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

De werkzaamheid en de (on)schadelijkheid werden geëvalueerd in drie klinische studies in fase III, samengevoegd in het AMIGO-programma (AC2993 Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes) (Kalra 2016). Dit programma werd uitgevoerd bij diabetespatiënten die behandeld werden met enkel metformine, enkel sulfonyleureum, of met de combinatie metformine/sulfonyleureum. Het resultaat was een daling van de HbA_{1c}-waarde van 0,8% tot 0,9% met gewichtsverlies van ongeveer 2,8 kg. Er werd aangetoond dat het hypoglycemierend effect aanhield over een periode van drie jaar.

3.1.3.1.3. Wat besluit de jury?

Exenatide geeft een bewezen HbA_{1c}-daling (HbA_{1c}-daling 0,5 - 0,7). (GRADE B)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van de HbA_{1c} van dezelfde grootteorde echter telkens niet statistisch significant. (GRADE C)



3.1.3.2. Exenatide (2x/dag): zijn effect op het lichaamsgewicht?

3.1.3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.3.2.1.1. Monotherapie

Exenatide 2x/dag versus placebo

Exenatide 5µg twice daily or 10µg twice daily versus placebo

Bibliography: Moretto 2008

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging was er na 24 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met beide doses exenatide dan met placebo.

(GRADE B)

3.1.3.2.1.2. Combinatietherapie met metformine

Exenatide 2x/dag + metformine versus placebo + metformine

Exenatide 5 µg or 10 µg twice daily + metformin ≥1500mg/d versus placebo + metformin ≥1500mg/d

Bibliography: DeFronzo 2005

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was er na 30 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van beide doses exenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met exenatide dan met placebo.

(GRADE B)

Exenatide 2x/dag + metformine versus sulfonyleurea + metformine

Exenatide 10µg twice daily + metformin +/- 2000mg/d versus glimepiride metformin +/- 2000mg/d

Bibliography: Gallwitz 2012 and Simo 2015 (EUREXA)

Exenatide 10µg 2x/d + metformin 1000-2000mg/d versus glimepiride 2mg 3x/d + metformin 1000-2000mg/d

Bibliography: Derosa 2011

Exenatide 10µg 2x/d + metformin 1000-2000mg/d versus glibenclamide 5mg 3x/d + metformin 1000-2000mg/d

Bibliography: Derosa 2010

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, was er na 1 jaar en na 3 jaar een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide in vergelijking met het toevoegen van sulfonyleurea.

Er was meer gewichtsverlies met exenatide dan met sulfonyleurea (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline.)

(GRADE C (LOW to VERY LOW))

Exenatide 2x/dag + metformine versus lixisenatide + metformine

Lixisenatide 20µg once daily + metformin 2000mg/d versus exenatide 10µg twice daily + metformin 2000mg/d

Bibliography: Rosenstock 2013 GetGoal-X

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, was er na 24 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van exenatide.

Er was minder gewichtsverlies met lixisenatide dan met exenatide.



(GRADE C)

Exenatide 2x/dag + 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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide in vergelijking met het toevoegen van insuline aspart 70/30.

Er was meer gewichtsverlies met exenatide dan met een mengpreparaat van insuline aspart 70/30 (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline.)

(GRADE C)

3.1.3.2.1.3. Combinatietherapie met sulfonyleurea

Exenatide 2x/dag + sulfonyleurea versus placebo + sulfonyleurea

Exenatide 5µg or 10µg twice daily + sulphonylurea versus placebo + sulphonylurea

Bibliography: Buse 2004

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met sulfonyleurea, was er na 30 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide 10 µg in vergelijking met het toevoegen van placebo

Er was meer gewichtsverlies met exenatide 10 µg dan met placebo.

Er was geen statistisch significant verschil van gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide 5 µg in vergelijking met het toevoegen van placebo.

(GRADE C)

3.1.3.2.1.4. Combinatietherapie met metformine of sulfonyleurea of beide

Exenatide 2x/dag + levensstijlwijziging + metformine en/of sulfonyleurea versus placebo + levensstijlwijziging + metformine en/of sulfonyleurea

Exenatide 10µg twice daily + lifestyle modification +/- MET +/- SU versus placebo + lifestyle modification + MET +/- SU

Bibliography: Apovian 2010

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine of sulfonyleurea of beide, was er na 24 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide 10 µg 2x/dag + levensstijlwijziging, in vergelijking met het toevoegen van placebo + levensstijlwijziging.

Er was meer gewichtsverlies met exenatide 10 µg 2x/dag dan met placebo.

(GRADE C)

Deze resultaten waren consistent bij de verschillende subgroepen volgens orale (achtergrond-) therapie voor metformine en metformine + sulfonyleurea, maar niet voor sulfonyleurea alleen (waarschijnlijk omwille van gebrek aan power).

Exenatide 2x/dag + metformine +/- sulfonyleurea versus liraglutide + metformine +/- sulfonyleurea

Liraglutide 1.8mg once daily +/- MET +/- SU versus exenatide 10µg twice daily +/- MET +/- SU

Bibliography: Buse 2009 LEAD-6

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonyleurea of metformine of sulfonyleurea, was er na 26 weken geen statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide 1,8 mg 1x/dag in vergelijking met het toevoegen van exenatide 10 µg 2x/dag. (GRADE C)



3.1.3.2.1.5. Combinatietherapie met metformine + sulfonyleurea

Exenatide + metformine + sulfonyleurea versus placebo + metformine + sulfonyleurea**Exenatide 5µg or 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus placebo + metformin + sulphonylurea**

Bibliography: Kendall 2005

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + een sulfonyleureum was er na 30 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide 5 µg of exenatide 10 µg in vergelijking met het toevoegen van placebo. Er was meer gewichtsverlies met exenatide 5 µg en 10 µg dan met placebo.

*(GRADE B)***Exenatide 2x/dag + metformine + sulfonyleurea versus bifasische insuline aspart (30% aspart) + metformine + sulfonyleurea****Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus biphasic insulin aspart 2x/d+ metformin + sulphonylurea**

Bibliography: Nauck 2007

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonyleurea, was er na 52 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide 10 µg in vergelijking met het toevoegen van bifasische insuline aspart 30.

Er was meer gewichtsverlies met exenatide 10 µg dan met bifasische insuline aspart 30 (waarbij het gewicht was gestegen tegenover baseline).

*(GRADE C)***Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus biphasic insulin aspart twice daily + metformin**

Bibliography: Bergenstal 2009

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonyleurea, was er na 24 weken een gewichtsdaling met het toevoegen van exenatide 10 µg bij metformine + sulfonyleurea, in vergelijking met het toevoegen van bifasische insuline aspart 2x/dag bij metformine (sulfonyleureum werd gestopt), waarbij er gewichtstoename was. *(GRADE: not applicable)*

Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus biphasic insulin aspart once daily + metformin + sulphonylurea

Bibliography: Bergenstal 2009

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonyleurea, was er na 24 weken een gewichtsdaling met het toevoegen van exenatide 10 µg bij metformine + sulfonyleurea, in vergelijking met het toevoegen van bifasische insuline aspart 30 1x/dag bij metformine + sulfonyleurea, waarbij er gewichtstoename was. *(GRADE: not applicable)*

Exenatide + metformine + sulfonyleurea versus insuline glargine + metformine + sulfonyleurea**Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus insulin glargine + metformin + sulphonylurea**

Bibliography: Heine 2005

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonyleurea, was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

Er was meer gewichtsverlies met exenatide dan met insuline glargine (waarbij er een gewichtstoename was tegenover baseline).

(GRADE C)

3.1.3.2.1.6. Combinatietherapie met metformine en pioglitazon

Dulaglutide + metformine + pioglitazon versus exenatide + metformine + pioglitazon

Zie dulaglutide (3.1.2.2.1.4. Combinatietherapie met metformine + pioglitazon: Dulaglutide +



metformine + pioglitazon versus exenatide + metformine + pioglitazon).

3.1.3.2.1.7. Combinatietherapie met oraal antidiabeticum (OAD)

Exenatide 2x/dag +/- OAD versus exenatide eenmaal per week +/- OAD

Exenatide LR 2mg once weekly +/- OAD versus exenatide 10µg twice daily +/- OAD

Bibliography: Drucker 2008 DURATION-1, Blevins 2011 DURATION-5

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging of ≥ 1 OAD, was er na 24 tot 30 weken geen statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide LR 2 mg eenmaal per week in vergelijking met het toevoegen van exenatide 10 µg 2x/dag. (GRADE C)

Exenatide 2x/dag + OAD versus insuline glargine + OAD

Exenatide 10µg twice daily + OAD versus insuline glargine + OAD

Bibliography: Davies 2009 HEELA

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met 2 of 3 OAD, was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide 10 µg 2x/dag in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

Er was meer gewichtsverlies met exenatide dan met insuline glargine (waarbij er een gewichtstoename was tegenover baseline).

(GRADE C)

3.1.3.2.1.8. Combinatietherapie met insuline glargine

Exenatide 2x/dag + insuline glargine +/- metformine of pioglitazon versus placebo + insuline glargine +/- metformine of pioglitazon

Exenatide twice daily + insuline glargine +/- MET +/- PIO vs placebo + insuline glargine +/- MET +/- PIO

Bibliography: Buse 2011

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met insuline glargine +/- metformine +/- pioglitazon, was er na 30 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide 10 µg 2x/dag in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met exenatide 10 µg dan met placebo (waarbij het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

(GRADE B)

Exenatide 2x/dag + insuline glargine +metformine versus insuline lispro + insuline glargine +metformine

Exenatide 10µg twice daily + insuline glargine +/- metformin versus mealtime insuline lispro + insuline glargine +/- metformin

Bibliography: Diamant 2014

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met insuline glargine en metformine +/- sulfonyleurea, was er na 30 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide 10 µg 2x/dag in vergelijking met het toevoegen van insuline lispro (rond de maaltijd).

Er was meer gewichtsverlies met exenatide 10 µg 2x/dag dan met insuline lispro (waarbij het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

(GRADE C)



3.1.3.2.1.9. Triple therapie versus sequentiële therapie

Metformine + pioglitazon + exenatide 2x/dag versus metformine, later + sulfonyleurea, later + 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 EDICT

Bij patiënten met een nieuwe diagnose van diabetes, was er na 2 jaar een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met triple therapie met metformine, pioglitazon en exenatide, in vergelijking met sequentiële therapie waarbij gestart werd met metformine, en waarbij sulfonyleurea en daarna insuline glargine werd toegevoegd bij onvoldoende controle.

Er was meer gewichtsverlies met triple therapie dan met sequentiële therapie (waarbij het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

(GRADE C (VERY LOW))

3.1.3.2.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

De werkzaamheid en de (on)schadelijkheid werden geëvalueerd in drie klinische studies in fase III, samengevoegd in het AMIGO-programma (AC2993 Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes) (Kalra 2016). Het resultaat was een gewichtsverlies van ongeveer 2,8 kg.

3.1.3.2.3. Wat besluit de jury?

Exenatide geeft, versus placebo, een bewezen gewichtsvermindering van 0,7 - 2,8 kg. (GRADE C-B)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van het gewicht enkel significant ten opzichte van volgende moleculen: sulfonyleurea en insuline in een grootteorde van 3-6 kg. (GRADE C)

3.1.3.3. Exenatide (2x/dag): zijn effect op de bloeddruk?

3.1.3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Deze vraag betreft enkel het effect op de bloeddruk. Het therapeutisch doel wordt beschreven onder vraag 2.

3.1.3.3.1.1. Wat zeggen de studies?

Geen gegevens.

3.1.3.3.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

De deskundige vermeldt de cardiovasculaire effecten van de GLP-1 receptoragonisten in het algemeen:

Een meta-analyse van de klinische studies waaronder liraglutide, exenatide BID en exenatide QW toonde een significante daling van de waarde van de systolische arteriële bloeddruk (van -1,79 tot -2,39 mmHg) door de GLP-1 receptoragonisten t.o.v. placebo. Er werd ook een negatieve trend vastgesteld voor de waarden van de diastolische arteriële bloeddruk, zonder daarom significant te zijn (Madsbad 2015).

De ABD-waarden veranderden niet in de "head-to-head" studies.



3.1.3.3.3. Wat besluit de jury?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

3.1.3.4. Exenatide (2x/dag): zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?

3.1.3.4.1 Wat zegt de literatuurstudie?

De literatuurstudie bevat geen gegevens hieromtrent.

3.1.3.4.2. Wat zegt de deskundige?

Ook de deskundigen hebben hierover geen informatie bezorgd

3.1.3.4.3. Wat besluit de jury?

Gezien het ontbreken van gegevens kan de jury hier geen besluit nemen.

3.1.3.5. Exenatide (2x/dag): zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?

3.1.3.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Tabel 34. Frequentie van ongewenste effecten van exenatide 2x/dag (Samenvatting van de Productkenmerken van Byetta®)

Systeem/orgaanklasse/bijwerking	Frequentie van optreden					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen						
Anafylactische reactie					X3	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						
Hypoglycemie (met metformine en een sulfonureumderivaat) ²	X1					
Hypoglycemie (met een sulfonylureumderivaat)	X1					
Verminderde eetlust		X1				
Uitdroging, doorgaans als gevolg van misselijkheid, braken en/of diarree				X3		
Zenuwstelselaandoeningen						
Hoofdpijn		X1				
Duizeligheid		X1				
Stoornis in de smaakvorming			X3			
Slaperigheid				X3		
Maagdarmstelselaandoeningen						



Ingewandenobstructie				X4		
Misselijkheid	X1					
Braken	X1					
Diarree	X1					
Dyspepsie		X1				
Buikpijn		X1				
Gastro-oesofageale refluxziekte		X1				
Abdominale distensie		X1				
Acute pancreatitis				X3		
Oprispingen			X3			
Obstipatie			X3			
Flatulentie			X3			
Huid- en onderhuidaandoeningen						
Hyperhidrose		X1				
Alopecia				X3		
Vlekkerige en pukkelvormige huiduitslag				X3		
Jeuk en/of urticaria				X3		
Angioneurotisch oedeem				X3		
Nier- en urinewegaandoeningen						
Veranderde nierfunctie, waaronder acuut nierfalen, verslechterd chronisch nierfalen, nierinsufficiëntie, toegenomen serumcreatinine				X3		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen						
Schrikachtigheid		X1				
Asthenie		X1				
Reacties op de injectieplaats		X1,3				
Onderzoeken						
Gewichtsafname		X1				
Verhoogd international normalised ratio bij gelijktijdig gebruik met warfarine, in sommige rapportages geassocieerd met bloedingen						X

X1 Gegevens afkomstig van comparator gecontroleerde fase 3-onderzoeken versus placebo, insuline glargine of 30% oplosbaar insuline aspart/ 70% insuline aspart protamine in kristallijne vorm (bifasisch insuline aspart) waarin de patiënten naast Byetta of een comparator metformine, thiazolidinedionen of sulfonylureumderivaten kregen toegediend. (N= 1.788 met Byetta behandelde intent-to-treat (ITT) patiënten.) De gegevens uit een studie van 30 weken waarin Byetta werd vergeleken met insuline lispro, indien toegevoegd aan bestaande basale insulinetherapie (insuline glargine), werden niet meegenomen.

X2 In met insuline als comparator gecontroleerde onderzoeken waarin metformine en een sulfonylureumderivaat gelijktijdig werden toegediend, was voor patiënten behandeld met insuline en Byetta de incidentie ten aanzien van deze bijwerkingen vergelijkbaar.

X3 Bijwerkingen gemeld na het op de markt brengen van het product

X4 Incidentie op basis van Byetta klinische studie-database n=5.227 (inclusief alle afgeronde langlopende studies naar werkzaamheid en veiligheid)



3.1.3.5.2. Wat zegt de deskundige? (Goderis 2016)

- Stopzetten van de behandeling ten gevolge van bijwerkingen treedt op tussen de 3% en de 13% van de proefpersonen.
- Gastro-intestinale bijwerkingen zijn frequent en lijken dosisafhankelijk te zijn.
 - Diarree treedt op tussen 3% en 18% van de proefpersonen,
 - nausea tot bijna 50% in sommige studies,
 - braken varieert tussen de 4% en 25%, al naargelang de studie. Sommige studies vermeldden statistisch significante verschillen, ten opzichte van placebo.
- Ernstige hypoglycemieën zijn zeldzaam en enkel in combinatie met een sulfonyleureum of insuline.
- Infecties van de bovenste luchtwegen werden vermeld bij 4% (AWARD-1), 4,1% (Duration-5), 6% (LEAD-6) en 8,1% (DURATION-1) van de patiënten op exenatide 2x/dag (Trujillo 2015).
- Exenatide wordt niet aanbevolen bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring <30 mL/minuut) (Tella 2015). Ongeveer 35% van de personen ontwikkelt antistoffen tegen exenatide.

3.1.3.5.3. Wat besluit de jury?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

3.1.4. Exenatide met verlengde afgifte (1x/week)

3.1.4.1. Exenatide met verlengde afgifte (1x/week): zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?

3.1.4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.4.1.1.1. Monotherapie

Exenatide eenmaal per week versus metformine

Exenatide once weekly versus metformin

Bibliography: Russell-Jones 2012 DURATION-4

In deze dubbelblinde, niet-inferioriteits-RCT, werden 820 patiënten met type 2-diabetes, voordien onbehandeld, gerandomiseerd naar exenatide 2 mg één maal per week (n=248), metformine 2.000 mg/dag (n=246), pioglitazon 45 mg/dag (n=163), of sitagliptine 100 mg/dag (n=163) gedurende 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 54, de gemiddelde diabetesduur was 2,7 jaar, de gemiddelde HbA_{1c} in het begin van de studie was 8,5% en de gemiddelde BMI was 31 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen groepen wordt beperkt door onduidelijke blinding (dummy-injectie en dummy-pillen werden gebruikt, maar de dosis van de verschillende orale therapieën zou het gebruikte geneesmiddel kunnen doen vermoeden) en de lange titratieperiode van metformine (87% van de deelnemers was tot het streefdoel getitreerd tegen week 12).



In voordien onbehandelde patiënten, was exenatide eenmaal per week na 26 weken niet-inferior in vergelijking met metformine 2.000 mg/dag voor het verlagen van de HbA_{1c}. (GRADE B)

Exenatide eenmaal per week versus pioglitazon

Exenatide once weekly versus pioglitazone

Bibliography: Russell-Jones 2012 DURATION-4

In deze dubbelblinde, niet-inferioriteits-RCT, werden 820 patiënten met type 2-diabetes, voordien onbehandeld, gerandomiseerd naar exenatide 2 mg één maal per week (n=248), metformine 2.000 mg/dag (n=246), pioglitazon 45 mg/dag (n=163), of sitagliptine 100 mg/dag (n=163) gedurende 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 54, de gemiddelde diabetesduur was 2,7 jaar, de gemiddelde HbA_{1c} in het begin van de studie was 8,5% en de gemiddelde BMI was 31 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen groepen wordt beperkt door onduidelijke blinding (dummy-injectie en dummy-pillen werden gebruikt, maar de dosis van de verschillende orale therapieën zou het gebruikte geneesmiddel kunnen doen vermoeden) en de lange titratieperiode van pioglitazon (75% was tot het streefdoel getitreerd tegen week 12).

In voordien onbehandelde patiënten, was exenatide eenmaal per week na 26 weken niet-inferior in vergelijking met pioglitazon 45 mg/dag voor het verlagen van de HbA_{1c}. (GRADE B)

Exenatide eenmaal per week versus sitagliptine

Exenatide once weekly versus sitagliptine

Bibliography: Russell-Jones 2012 DURATION-4

In deze dubbelblinde, niet-inferioriteits-RCT, werden 820 patiënten met type 2-diabetes, voordien onbehandeld, gerandomiseerd naar exenatide 2 mg één maal per week (n=248), metformine 2.000 mg/dag (n=246), pioglitazon 45 mg/dag (n=163), of sitagliptine 100 mg/dag (n=163) gedurende 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 54, de gemiddelde diabetesduur was 2,7 jaar, de gemiddelde HbA_{1c} in het begin van de studie was 8,5% en de gemiddelde BMI was 31 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen groepen wordt beperkt door onduidelijke blinding (dummy-injectie en dummy-pillen werden gebruikt, maar de dosis van de verschillende orale therapieën zou het gebruikte geneesmiddel kunnen doen vermoeden).

In voordien onbehandelde patiënten, was exenatide eenmaal per week na 26 weken niet-inferior en superior, in vergelijking met sitagliptine. (GRADE B)

3.1.4.1.1.2. Combinatietherapie met metformine

Exenatide eenmaal per week + metformine versus pioglitazon + metformine

Exenatide once weekly + MET versus pioglitazone + MET

Bibliography: Bergenstal 2010 DURATION-2

In deze dubbelblinde RCT werden 514 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine, gerandomiseerd naar exenatide 2 mg eenmaal per week (n=170), sitagliptine



100 mg eenmaal per dag (n=172) of naar pioglitazon 45 mg eenmaal per dag (n=172) voor 26 weken. De gemiddelde leeftijd was 52 jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,5%, en de gemiddelde BMI was 32 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Er was een grote uitval doorheen deze studie (21%). Dit beperkt ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, leidde het toevoegen van exenatide eenmaal per week, na 26 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van pioglitazon. (*GRADE B*)

Exenatide eenmaal per week + metformine versus sitagliptine + metformine

Exenatide once weekly + MET versus sitagliptin + MET

Bibliography: Bergenstal 2010 DURATION-2

In deze dubbelblinde RCT werden 514 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine, gerandomiseerd naar exenatide 2 mg eenmaal per week (n=170), sitagliptine 100 mg eenmaal per dag (n=172) of naar pioglitazon 45 mg eenmaal per dag (n=172) voor 26 weken. De gemiddelde leeftijd was 52 jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,5%, en de gemiddelde BMI was 32 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

De uitval doorheen de studie was groot in de exenatide-groep (21%) en ongelijk met de sitagliptinegroep (13%). Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, leidde het toevoegen van exenatide eenmaal per week tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine. (*GRADE B*)

3.1.4.1.1.3. Combinatietherapie met OAD

Exenatide 2x/dag +/- OAD versus exenatide een maal per week +/- OAD

Zie exenatide 2x/dag (3.1.3.1.1.7. Combinatietherapie met OAD: Exenatide 2x/dag +/- OAD versus exenatide eenmaal per week +/- OAD).

Exenatide eenmaal per week + OAD versus liraglutide eenmaal per dag + OAD

Exenatide once weekly + OAD vs liraglutide once daily + OAD

Bibliography: Buse 2013 DURATION-6

In deze open-label RCT, werden 912 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met orale antidiabetica (monotherapie of combinaties van metformine, sulfonyleurea, pioglitazon) gerandomiseerd naar exenatide 2 mg eenmaal per week of liraglutide 1,8 mg/dag voor 26 weken. De gemiddelde leeftijd was 57 jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 8,5 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,5% en de gemiddelde BMI was 32 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden uit de studie geëxcludeerd.

De interpretatie van deze resultaten werd beperkt door de inclusie van patiënten met om het even welke orale antidiabetische medicatie. Het is moeilijk om een uitspraak te doen over de combinatie



van een GLP-1 receptoragonist met een specifiek oraal antidiabeticum op basis van deze resultaten.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica, leidde het toevoegen van liraglutide 1,8 mg/dag, na 26 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van exenatide 2 mg eenmaal per week. (GRADE B)

Exenatide eenmaal per week + metformine +/- sulfonyleurea versus insuline detemir + metformine +/- sulfonyleurea

Exenatide once weekly + MET +/- SU vs insulin detemir + MET +/- SU

Bibliography: Davies 2013

In deze open-label RCT, werden 216 patiënten met type 2-diabetes, onvoldoende gecontroleerd met metformine ≥ 1.000 mg met of zonder sulfonyleurea, gerandomiseerd naar exenatide 2 mg eenmaal per week of insuline detemir (een of twee keer per dag, getitreerd tot een nuchtere plasmagluucose $\leq 5,5$ mmol/L) voor 26 weken. De gemiddelde leeftijd was 59, de gemiddelde duur van de diabetes 7,5 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,4% en de gemiddelde BMI was 34 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen werd beperkt door het open-label design van de studie.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine +/- sulfonyleurea, leidde het toevoegen van exenatide 2 mg eenmaal per week, na 26 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van insuline detemir. (GRADE B)

Exenatide eenmaal per week + metformine +/- sulfonyleurea versus insuline glargine + metformine +/- sulfonyleurea

Exenatide once weekly + MET +/- SU vs insulin glargine + MET +/- SU

Bibliography: Diamant 2010, Diamant 2012, Diamant 2014b

In deze open-label RCT, werden 456 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd waren met maximaal getolereerde doses metformine met of zonder sulfonyleurea, gerandomiseerd naar exenatide 2 mg eenmaal per week of naar insuline glargine (eenmaal per dag, glucosestreefwaarde 4,0 – 5,5 mmol/L) voor 26 weken. Na 26 weken konden de deelnemers meedoen met een verlenging met analyse op 84 weken en 3 jaar).

De gemiddelde leeftijd was 58, de gemiddelde duur van de diabetes 8 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,3% en de gemiddelde BMI was 32 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen werd beperkt door het open-label design van de studie.

Er was een grote studie-uitval doorheen de verlenging (24% tegen week 84 en 34% tegen 3 jaar). Dit beperkte het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen nog meer.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine met of zonder sulfonyleurea, leidde het toevoegen van exenatide eenmaal per week na 26 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine. (GRADE B)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine met of zonder sulfonyleurea,



leidde het toevoegen van exenatide eenmaal per week na 84 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine. (*GRADE C*)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine met of zonder sulfonyleurea, leidde het toevoegen van exenatide eenmaal per week na 3 jaar tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine. (*GRADE C*)

3.1.4.1.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

De werkzaamheid en de (on)schadelijkheid van de stof werden geanalyseerd in het klinische onderzoeksprogramma DURATION (Diabetes therapy Utilisation: Researching changes in HbA_{1c} weight and other factors Through Intervention with Exenatide Once-weekly) waarin metformine, sitagliptine, pioglitazon, insuline glargine, liraglutide en exenatide BID werden gebruikt als actieve referentieproducten (Kalra 2016). In het DURATION-programma varieerde de daling van de HbA_{1c}-waarde van 1,3 tot 1,9%, met een gewichtsverlies bij de proefpersonen van 2 - 3,7 kg. Exenatide QW vertoonde een superioriteit of een niet-inferioriteit in vergelijking met de actieve referentieproducten, met uitzondering van liraglutide en pioglitazon. Het niet-inferioriteitscriterium werd niet bereikt bij vergelijking met liraglutide wat betreft gewichtsverlies.

3.1.4.1.3. Wat besluit de jury?

Voor exenatide met verlengde afgifte, in vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van de HbA_{1c} van dezelfde grootteorde (*GRADE C-B*) behalve voor sitagliptine 100 mg dat minder HbA_{1c}-daling geeft dan exenatide met verlengde afgifte 2 mg (*GRADE B*).

3.1.4.2. Exenatide met verlengde afgifte (1x/week): zijn effect op het lichaamsgewicht?

3.1.4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.4.2.1.1. Monotherapie

Exenatide eenmaal per week versus metformine

Exenatide once weekly versus metformin

Bibliography: Russell-Jones 2012 DURATION-4

In voordien onbehandelde patiënten was er na 26 weken geen statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide eenmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van metformine 2.000 mg/dag. (*GRADE B*)

Exenatide eenmaal per week versus pioglitazon

Exenatide once weekly versus pioglitazone
--

Bibliography: Russell-Jones 2012 DURATION-4

In voordien onbehandelde patiënten, was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide eenmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van pioglitazon.

Het gewicht in de exenatide-groep was gedaald in vergelijking met de pioglitazongroep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline). (*GRADE B*)

**Exenatide eenmaal per week versus sitagliptine****Exenatide once weekly versus sitagliptine**

Bibliography: Russell-Jones 2012 DURATION-4

In voordien onbehandelde patiënten was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide eenmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine.

Er was meer gewichtsverlies met exenatide eenmaal per week dan met sitagliptine.

(GRADE B)

3.1.4.2.1.2. Combinatietherapie met metformine

Exenatide eenmaal per week + metformine versus pioglitazon + metformine**Exenatide once weekly + MET versus pioglitazone + MET**

Bibliography: Bergenstal 2010 DURATION-2

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide eenmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van pioglitazon.

Het gewicht in de exenatide-groep was gedaald in vergelijking met de pioglitazongroep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

(GRADE B)

Exenatide eenmaal per week + metformine versus sitagliptine + metformine**Exenatide once weekly + MET versus sitagliptin + MET**

Bibliography: Bergenstal 2010 DURATION-2

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was er na 26 weken een statistisch significant verschil van gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide eenmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine.

Er was meer gewichtsverlies met exenatide eenmaal per week dan met sitagliptine.

(GRADE B)

3.1.4.2.1.3. Combinatietherapie met OAD

Exenatide 2x/dag +/- OAD versus exenatide een maal per week +/- OAD

Zie exenatide 2x/dag (3.1.3.1.1.7. Combinatietherapie met OAD: Exenatide 2x/dag +/- OAD versus exenatide eenmaal per week +/- OAD).

Exenatide eenmaal per week + OAD versus liraglutide eenmaal per dag + OAD**Exenatide once weekly + OAD vs liraglutide once daily + OAD**

Bibliography: Buse 2013 DURATION-6

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica, was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide eenmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van liraglutide.

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met exenatide eenmaal per week.

(GRADE B)

Exenatide eenmaal per week + metformine +/- sulfonylurea versus insuline detemir + metformine +/- sulfonylurea**Exenatide once weekly + MET +/- SU vs insulin detemir + MET +/- SU**

Bibliography: Davies 2013

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine +/- sulfonylurea was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide 2 mg eenmaal per week in vergelijking met het toevoegen van insuline detemir.



Het gewicht in de exenatide-groep was gedaald in vergelijking met de insuline detemir-groep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

(GRADE B)

Exenatide eenmaal per week + metformine +/- sulfonyleurea versus insuline glargine + metformine +/- sulfonyleurea

Exenatide once weekly + MET +/- SU vs insulin glargine + MET +/- SU
--

Bibliography: Diamant 2010, Diamant 2012, Diamant 2014b

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine met of zonder sulfonyleurea, was er na 26 weken een statistisch significant verschil van gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide eenmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

Het gewicht in de exenatide-groep was gedaald in vergelijking met de insuline glarginegroep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

(GRADE B)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine met of zonder sulfonyleurea, was er na 84 weken een statistisch significant verschil van gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide eenmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

Het gewicht in de exenatide-groep was gedaald in vergelijking met de insuline glarginegroep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

(GRADE C)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine met of zonder sulfonyleurea, was er na 3 jaar een statistisch significant verschil van gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide eenmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

Het gewicht in de exenatide-groep was gedaald in vergelijking met de insuline glarginegroep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

(GRADE C)

3.1.4.2.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

In het DURATION-programma varieerde het gewichtsverlies van de proefpersonen van 2 tot 3,7 kg.

3.1.4.2.3. Wat besluit de jury?

Voor exenatide met verlengde afgifte, versus placebo, is er geen informatie beschikbaar.

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van het gewicht enkel significant ten opzichte van volgende molecules: pioglitazon, sitagliptine en insuline in een grootteorde van 1,5 - 5,1 kg. (GRADE C-B)

3.1.4.3. Exenatide met verlengde afgifte (1x/week): zijn effect op de bloeddruk?

Deze vraag betreft enkel het effect op de bloeddruk. Het therapeutisch doel wordt beschreven onder vraag 2.



3.1.4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.4.3.1.1. Wat zeggen de studies?

Verandering in bloeddruk ten opzichte van baseline werd gerapporteerd in alle studies die in aanmerking kwamen voor deze review. Vier van de studies voerden een statistische test uit voor dit eindpunt. In 3 studies was er een statistisch significante daling van systolische bloeddruk tegenover baseline met exenatide eenmaal per week, in vergelijking met de comparator (sitagliptine (N=1), insuline glargine (N=1), en insuline detemir (N=1)). Verschillen tussen behandelingen waren klein ($\leq 4,4$ mmHg).

Er was geen statistisch significant verschil van diastolische bloeddruk tegenover baseline tussen exenatide en de comparator in alle studies.

Het niveau van evidentie is LOW omwille van onvolledig rapporteren.

3.1.4.3.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

De deskundige vermeldt de cardiovasculaire effecten van de GLP-1 receptoragonisten in het algemeen:

Een meta-analyse van de klinische studies waaronder liraglutide, exenatide BID en exenatide QW toonde een significante daling van de waarde van de systolische arteriële bloeddruk (van -1,79 tot -2,39 mmHg) door de GLP-1 receptoragonisten t.o.v. placebo. Er werd ook een negatieve trend vastgesteld voor de waarden van de diastolische arteriële bloeddruk, die niet significant was (Madsbad 2015).

De ABD-waarden veranderden niet in de "head-to-head" studies.

3.1.4.3.3. Wat besluit de jury?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

3.1.4.4. Exenatide met verlengde afgifte (1x/week): zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?

3.1.4.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De literatuurstudie bevat geen gegevens hieromtrent.

3.1.4.4.2. Wat zegt de deskundige?

Ook de deskundigen hebben hierover geen informatie bezorgd.

3.1.4.4.3. Wat besluit de jury?

Gezien het ontbreken van gegevens kan de jury hier geen besluit nemen.



3.1.4.5. Exenatide met verlengde afgifte (1x/week): zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?

3.1.4.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Tabel 35. Frequentie van ongewenste effecten van exenatide 1x/week (Samenvatting van de Productkenmerken van Bydureon®)

Systeem/orgaanklasse/bijwerking	Frequentie van optreden					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen						
Anafylactische reactie						X2
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						
Hypoglycemie (met sulfonureumderivaat)	X1,3					
Verminderde eetlust		X1,3				
Zenuwstelselaandoeningen						
Hoofdpijn		X1,3				
Duizeligheid		X1,3				
Maagdarmstelselaandoeningen						
Acute pancreatitis						X2
Misselijkheid	X1,3					
Braken	X1,3					
Diarree	X1,3					
Dyspepsie		X1,3				
Abdominale pijn		X1,3				
Gastro-oesofageale refluxziekte		X1,3				
Abdominale distensie		X1				
Eructatie		X1				
Obstipatie	X1					
Flatulentie		X1,3				
Nier- en urinewegaandoeningen						
Veranderde nierfunctie, inclusief acuut nierfalen, verslechterd chronisch nierfalen, nierinsufficiëntie, toegenomen serumcreatinine						X2
Huid- en onderhuidaandoeningen						
Maculaire en papulaire uitslag						X2
Pruritus en/of urticaria			X1			
Angioneurotisch oedeem						X2
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen						
Injectieplaats pruritus	X1					
Vermoeidheid		X1,3				
Injectieplaats erytheem		X1				
Injectieplaats uitslag		X1				
Somnolentie		X1				



X1 Mate van voorkomen gebaseerd op klinische studiedata met BYDUREON. n=592 totaal, (patiënten op sulfonylureumderivaat n=135).

X2 Mate van voorkomen gebaseerd op spontaan gemelde gegevens met BYDUREON.

X3 Bijwerkingen lagen in de exenatide tweemaal daags behandelgroep in hetzelfde frequentie-interval.

3.1.4.5.2. Wat zegt de deskundige? (Goderis 2016)

- Stopzetting van de behandeling omwille van de bijwerkingen treedt op tussen de 2% en 11% van de patiëntenpopulatie.
- Diarree varieert tussen de 6% en de 18%, maar bij de meeste studies ligt het cijfer boven de 10%.
- Nausea situeert zich tussen de 9% en de 24% en
- braken tussen de 5% en de 14%.
- Er werd slechts 1 geval van ernstige hypoglycemie gemeld, in combinatie met een sulfonylureum.
- Lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats werden gemeld in 5 tot 31% van de patiënten op exenatide (1x/week).
- Infecties van de bovenste luchtwegen werden vermeld bij 3% (DURATION-6), 7% (DURATION-5) en 17,2% (DURATION-1) van de patiënten op exenatide 1x/week (Trujillo 2015).
- Er werden geen significante interacties gevonden met paracetamol, lovastatine, lisinopril en warfarine.
- Exenatide 1x/week is meer immunogeen dan de kortwerkende versie. Tot 54% van de patiënten ontwikkelt antistoffen tegen exenatide. Hogere titers antistoffen werden geconstateerd bij 12% van de patiënten. De helft daarvan (6%) had een verzwakte hypoglycemische respons (< 0,7 % afname van HbA_{1c}) (Tella 2015).

3.1.4.5.3. Wat besluit de jury?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

3.1.5. Liraglutide

3.1.5.1. Liraglutide: zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?

3.1.5.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.5.1.1.1. Monotherapie

Liraglutide versus glimepiride

Liraglutide versus glimepiride in monotherapy

Bibliography: Garber 2009, Garber 2011; LEAD-3 Mono

In deze dubbelblinde RCT met open-label verlenging, werden 746 patiënten met type 2-diabetes, onvoldoende gecontroleerd met dieet en beweging en/of monotherapie met orale antidiabetica, gerandomiseerd naar liraglutide (1,2 mg or 1,8 mg/dag) of glimepiride voor 52 weken. Daarvoor gebruikte orale antidiabetica werden gestopt bij randomisatie.

De gemiddelde leeftijd was 53, de gemiddelde duur van de diabetes 5 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,2% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.



Er was een grote studie-uitval (35% tegen week 52, en 51% tegen week 104). Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging en/of monotherapie met orale antidiabetica, leidde het toevoegen van liraglutide (1,2 mg of 1,8 mg), na 52 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van glimepiride. (*GRADE B*)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging en/of monotherapie met orale antidiabetica, leidde het toevoegen van liraglutide (1,2 mg of 1,8 mg), na 104 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van glimepiride. (*GRADE C*)

3.1.5.1.1.2. Combinatietherapie met metformine

Liraglutide + metformine versus placebo + metformine

Liraglutide (0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg) + MET versus placebo + MET

Bibliography: Nauck 2009, Nauck 2013; LEAD-II study

In deze dubbelblinde RCT met open-label verlenging, werden 1.091 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica, gerandomiseerd naar liraglutide (0,6 mg (n=242), 1,2 mg (n=241) of 1,8 mg (n=242)), glimepiride 4 mg (n=244), of placebo (n=121) voor 26 weken. Alle deelnemers werden ook behandeld met metformine 1 g 2x/dag. Patiënten konden deelnemen in een open-label verlenging van 18 maanden.

De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes 8 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,4% en de gemiddelde BMI was 31 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Er was een grote uitval doorheen deze studie (19% tegen week 26 en 52% tegen jaar 2). Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica, leidde het toevoegen van liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg, of 1,8 mg) aan metformine 2.000 mg/dag, na 26 weken, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo (welke gestegen was tegenover baseline). (*GRADE B*)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica, leidde het toevoegen van liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg, of 1,8 mg) aan metformine 2.000 mg/dag, na 2 jaar, tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo (welke gestegen was tegenover baseline). (*GRADE C*)

Liraglutide + metformine versus glimepiride + metformine

Liraglutide (0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg) + MET versus placebo + MET

Bibliography: Nauck 2009, Nauck 2013; LEAD-II study

In deze dubbelblinde RCT met open-label verlenging, werden 1.091 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica, gerandomiseerd naar liraglutide (0,6 mg (n=242), 1,2 mg (n=241) of 1,8 mg (n=242)), glimepiride 4 mg (n=244), of placebo (n=121) voor 26 weken. Alle deelnemers werden ook behandeld met metformine 1 g 2x/dag. Patiënten konden deelnemen in een open-label verlenging van 18 maanden.

De gemiddelde leeftijd was 57 jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 8 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,4% en de gemiddelde BMI was 31 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.



Er was een grote uitval doorheen deze studie (19% tegen week 26 en 52% tegen jaar 2). Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica, was het toevoegen van liraglutide (1,2 mg of 1,8 mg) aan metformine 2.000 mg/dag, na 26 weken, niet-inferior in vergelijking met het toevoegen van glimepiride 4 mg om HbA_{1c} te doen dalen. (*GRADE B*)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica, was het toevoegen van liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg, of 1,8 mg) aan metformine 2.000 mg/dag, na 2 jaar, niet-inferior in vergelijking met het toevoegen van glimepiride 4 mg om HbA_{1c} te doen dalen. (*GRADE C*)

Liraglutide + metformine versus sitagliptine + metformine (+/- glimepiride intensificatie)

Liraglutide + MET vs sitagliptin + MET (+/- glimepiride intensification)

Bibliography: Charbonnel 2013

In deze open-label RCT, werden 653 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met monotherapie met metformine, gerandomiseerd naar sitagliptine 100 mg of liraglutide 1,2 mg voor 26 weken. Na 12 weken kon medicatie worden opgedreven door glimepiride toe te voegen in de sitagliptinegroep, of door liraglutide op te titreren naar 1,8 mg.

De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,2% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met een eGFR <60 mL/minuut/m² werden geëxcludeerd uit de studie.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten van deze studie wordt beperkt door het open-label design.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, was het toevoegen van sitagliptine, na 26 weken, niet-inferior in vergelijking met het toevoegen van liraglutide om HbA_{1c} te doen dalen. (*GRADE C (VERY LOW)*)

Liraglutide + MET vs sitagliptin + MET

Bibliography: Pratley 2010, Pratley 2011

In deze open-label RCT, werden 665 patiënten met type 2-diabetes, onvoldoende gecontroleerd met monotherapie met metformine, gerandomiseerd naar sitagliptine 100 mg of liraglutide 1,2 mg of 1,8 mg voor 26 weken, gevolgd door een verlenging van 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 55, de gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,5% en de gemiddelde BMI was 32-33 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten van deze studie wordt beperkt door het open-label design. Er was een grote uitval doorheen de studie (25% tegen week 52).

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, leidde het toevoegen van liraglutide 1,2 mg of 1,8 mg na 26 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine. (*GRADE B*)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, leidde het toevoegen van liraglutide 1,2 mg of 1,8 mg na 52 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine. (*GRADE C*)

**Lixisenatide + metformine versus liraglutide + metformine****Lixisenatide + metformin vs liraglutide + metformin for patients with type II diabetes not achieving adequate glycemic control**

Bibliography: Nauck 2016b

In deze open-label RCT, werden 404 patiënten met type 2-diabetes, die onvoldoende gecontroleerd was met metformine (tenminste 1 g/dag), gerandomiseerd naar lixisenatide of liraglutide voor 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 56, de gemiddelde duur van de diabetes 6,4 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,4% en de gemiddelde BMI was 34,7 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden geëxcludeerd uit de studie.

De interpretatie van deze resultaten wordt verder bemoeilijkt door de inclusie van patiënten die eerder welke orale antidiabetica namen. Gebaseerd op deze resultaten is het moeilijk een uitspraak te doen over de combinatie van een GLP-1 receptorantagonist met een specifiek oraal antidiabeticum.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met minstens 1 g metformine/dag, leidde het toevoegen van liraglutide na 26 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van lixisenatide. (*GRADE B*)

Dulaglutide + metformine versus liraglutide + metformine

Zie dulaglutide (3.1.2.1.1.2. Combinatietherapie met metformine: Dulaglutide + metformine versus liraglutide + metformine).

3.1.5.1.1.3. Combinatietherapie met sulfonyleurea

Liraglutide + sulfonyleurea versus placebo + sulfonyleurea**Liraglutide + SU vs placebo + SU**

Bibliography: Marre 2009 LEAD-1 SU

In deze dubbelblinde RCT, werden 809 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met glimepiride 2-4 mg/dag, gerandomiseerd naar liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg) of placebo voor 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 56, de gemiddelde duur van de diabetes 7 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,5% en de gemiddelde BMI was 30 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met glimepiride 2-4 mg, leidde het toevoegen van liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg) na 26 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo (welke gestegen was tegenover baseline). (*GRADE B*)

3.1.5.1.1.4. Combinatietherapie met metformine +/- SU

Liraglutide + metformine + glimepiride versus placebo + metformine + glimepiride**Liraglutide + metformin + glimepiride vs placebo+ metformin + glimepiride**

Bibliography: Russell-Jones 2009

In deze open-label RCT, werden 581 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine 2.000 mg/dag + glimepiride 4 mg/dag, gerandomiseerd naar liraglutide 1,8 mg (n=230), insuline glargine (dosistitratie: nuchtere plasmagluucose <100 mg/dL) (n=232), of placebo (n=114) voor 26 weken.



De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,3% en de gemiddelde BMI was 30 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine 2.000 mg/dag + glimepiride 4 mg/dag, leidde het toevoegen van liraglutide 1,8 mg na 26 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE A)

Liraglutide + metformine + glimepiride versus insuline glargine + metformine + glimepiride

Liraglutide + metformin + glimepiride vs insulin glargine + metformin + glimepiride
--

Bibliography: Russell-Jones 2009 LEAD-5

In deze open-label RCT, werden 581 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine 2.000 mg/dag + glimepiride 4 mg/dag, gerandomiseerd naar liraglutide 1,8 mg (n=230), insuline glargine (dosistitratie: nuchtere plasmagluucose <100 mg/dL) (n=232), of placebo (n=114) voor 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,3% en de gemiddelde BMI was 30 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het open-label design van de studie.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine 2.000 mg/dag + glimepiride 4 mg/dag, leidde het toevoegen van liraglutide 1,8 mg na 26 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine. (GRADE C)

Liraglutide + metformine +/- sulfonyleurea versus insuline glargine + metformine +/- sulfonyleurea

Liraglutide + MET +/- SU vs insuline glargine +/- SU

Bibliography: D'Alessio 2015 EAGLE

In deze open-label RCT, werden 978 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine +/- sulfonyleurea, gerandomiseerd naar insuline glargine (getitreerd tot een nuchtere plasmagluucose van 4,0 – 5,5 mmol/L) of liraglutide 1,8 mg voor 24 weken.

De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 9,0% en de gemiddelde BMI was 32 kg/m². Slechts 4% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden geëxcludeerd uit de studie.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine +/- sulfonyleurea, leidde het toevoegen van insuline glargine na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van liraglutide. (GRADE C)

Exenatide twee maal per dag + metformine +/- sulfonyleurea versus liraglutide + metformine +/- sulfonyleurea

Zie exenatide 2x/dag (3.1.3.1.1.4. Combinatietherapie met metformine of sulfonyleurea of beide: Exenatide 2x/dag +metformine +/- sulfonyleurea versus liraglutide + metformine +/- sulfonyleurea).



3.1.5.1.1.5. Combinatietherapie met OAD

Liraglutide +/- OAD versus placebo +/- OAD (doel = gewichtsverlies)

Liraglutide +/- OAD vs placebo +/- OAD (aim= weight loss)

Bibliography: Davies 2015 SCALE

In deze dubbelblinde RCT, werden 846 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met orale antidiabetica (metformine, sulfonyleurea, pioglitazon, mono-, bi- of tritherapie), gerandomiseerd naar liraglutide 3,0 mg/dag (n=422), 1,8 mg/dag (n=210), of placebo (n=212) voor 56 weken. Het primaire eindpunt in deze studie was gewichtsverlies.

De gemiddelde leeftijd was 55, de gemiddelde duur van de diabetes 7 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 7,9% en de gemiddelde BMI was 37 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Er was een grote uitval doorheen deze studie (26%). Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

De interpretatie van deze resultaten wordt verder bemoeilijkt door de inclusie van patiënten die eender welke orale antidiabetica namen. Gebaseerd op deze resultaten is het moeilijk een uitspraak te doen over de combinatie van een GLP-1 receptorantagonist met een specifiek oraal antidiabeticum.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met OAD, leidde het toevoegen van liraglutide 1,8 mg na 56 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE C)

Liraglutide + OAD versus placebo + OAD bij patiënten met matige nierinsufficiëntie

Liraglutide + antidiabetic medication vs placebo + antidiabetic medication in patients with moderate renal impairment

Bibliography: Davies 2016 LIRA-RENAL

In deze dubbelblinde RCT, werden 279 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was door antidiabetica (monotherapie of combinaties van metformine, sulfonyleurea, pioglitazon en insuline), gerandomiseerd naar liraglutide 1,8 mg of placebo voor 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 67, de gemiddelde duur van de diabetes 15 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8% en de gemiddelde BMI was 34 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. 100% van de deelnemers hadden nierinsufficiëntie; 43% had chronische nierinsufficiëntie in stadium 3B (eGFR 30-45 mL/minuut/1,73 m²).

Er was een grote uitval doorheen deze studie (25%). Hoewel de uitval gelijkaardig was in beide groepen, werden de redenen voor de uitval niet gerapporteerd. Dit beperkt het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

De interpretatie van deze resultaten wordt verder bemoeilijkt door de inclusie van patiënten die eender welke orale antidiabetica namen. Gebaseerd op deze resultaten is het moeilijk een uitspraak te doen over de combinatie van een GLP-1 receptorantagonist met een specifiek oraal antidiabeticum.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met antidiabetica, leidde het toevoegen van liraglutide 1,8 mg na 26 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE C)

Exenatide eenmaal per week + OAD versus liraglutide eenmaal daags + OAD

Zie exenatide 1/week (3.1.4.1.1.3. Combinatietherapie met OAD: Exenatide eenmaal per week + OAD versus liraglutide eenmaal per dag + OAD).



3.1.5.1.1.6. Combinatietherapie met insuline

Liraglutide + basale insuline- analogen +/- metformine versus placebo + basale insuline-analogen +/- metformine

Liraglutide + basal insulin analogues +/- metformin vs placebo + basal insulin analogues +/- metformin

Bibliography: Ahmann 2015

In deze dubbelblinde RCT, werden 451 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met een basaal insuline-analoog (insuline glargine of detemir ≥ 20 IE/dag), met of zonder metformine ≥ 1.500 mg/dag, gerandomiseerd naar liraglutide 1,8 mg of placebo voor 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 58, de gemiddelde duur van de diabetes 12 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,3% en de gemiddelde BMI was 32 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met een eGFR < 60 mL/minuut/1,73 m² werden geëxcludeerd uit de studie.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met een basaal insuline-analoog, met of zonder metformine, leidde het toevoegen van liraglutide 1,8 mg na 26 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (*GRADE B*)

Liraglutide + insuline meermaals daags versus placebo + insuline meermaals daags

Liraglutide + multiple daily insulin vs placebo + multiple daily insulin

Bibliography: Lind 2015 MDI Liraglutide trial

In deze dubbelblinde RCT, werden 124 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met meerdere dagelijkse insuline-injecties, gerandomiseerd naar liraglutide 1,8 mg of placebo voor 24 weken.

De gemiddelde leeftijd was 64, de gemiddelde duur van de diabetes 17 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 9% en de gemiddelde BMI was 34 kg/m². 13% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met meerdere dagelijkse insuline-injecties, leidde het toevoegen van liraglutide na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (*GRADE B*)

3.1.5.1.1.7. Liraglutide versus placebo (bovenop een standaardbehandeling): harde eindpunten

Liraglutide 1.8mg/d + standard antidiabetic treatment versus placebo + standard antidiabetic treatment in patients with cardiovascular disease or high cardiovascular risk

Bibliography: Marso 2016a LEADER

In deze dubbelblinde, niet-inferioriteits-RCT, werden 9.340 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met OAD en/of insuline, gerandomiseerd naar liraglutide of placebo gedurende een mediaan van 3,8 jaar. Deze patiënten hadden een hoog cardiovasculair (CV) risico (vastgestelde CV ziekte indien ≥ 50 jaar of ≥ 1 CV risicofactor indien ≥ 60 jaar).

De gemiddelde leeftijd was 64 jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 12,8 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,7% en de gemiddelde BMI was 32,5 kg/m². 31% van de deelnemers hadden een myocardinfarct in de voorgeschiedenis, 81% hadden een voorgeschiedenis van CV ziekte en 25% had chronische nierinsufficiëntie stadium 3 of hoger.

Bij aanvang nam 76% van de patiënten metformine (+/- andere antidiabetica) en 44% insuline (+/- andere antidiabetica).



Deze studie was ontworpen (volgens vereisten van het FDA) om te kunnen bewijzen dat het geneesmiddel liraglutide geen toename van cardiovasculair overlijden veroorzaakt bij type 2-diabetes. Omwille hiervan moesten alle andere parameters in de interventie- en de controlegroep (als belangrijkste: de glycemiecontrole en dus HbA_{1c}) gelijkend zijn. Daarom konden in zowel de liraglutidegroep als in de placebogroep andere antidiabetica worden toegevoegd om de gewenste HbA_{1c} te bereiken (doel $\leq 7\%$ of geïndividualiseerd). Jammer genoeg is dit moeilijk te verwezenlijken.

- In de liraglutidegroep daalde het gemiddelde HbA_{1c} van ongeveer 8,7% tot ongeveer 7,2% na 3 maanden. Hierna steeg het gemiddelde HbA_{1c} traag doorheen de tijd, om na 36 maanden op 7,6% te eindigen (resultaten afgeleid uit grafiek). In de placebogroep daarentegen, daalde het HbA_{1c} van 8,7% bij het begin van de studie traag tot ongeveer 8% na 36 maanden (resultaten afgeleid uit grafiek). Op het vooraf bepaalde tijds punt van 36 maanden was de HbA_{1c} in de liraglutidegroep lager dan in de placebogroep (gemiddeld verschil -0,40%; 95% BI -0,45 tot -0,34). De patiënten in de placebogroep bereikten dus niet hetzelfde niveau van glycemiecontrole als de patiënten in de liraglutidegroep.
- In de placebogroep waren er meer patiënten die een (nieuwe vorm van) insuline aan hun behandeling toevoegden dan in de liraglutidegroep (43% in de placebogroep tegenover 29% in de liraglutidegroep). Orale antidiabetica werden ook vaker gestart in de placebogroep (3% meer sulfonyleurea, ongeveer 1% meer van elk ander oraal antidiabeticum).

3.1.5.1.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

De werkzaamheid en de (on)schadelijkheid van liraglutide werden geanalyseerd in het klinische onderzoeksprogramma LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) waarin twee doses van 1,2 mg en 1,8 mg werden vergeleken met glimepiride, rosiglitazon en insuline glargine over een periode van 26 tot 52 weken (Kalra 2016). In het LEAD-6-onderzoek werd liraglutide 1,8 mg vergeleken met exenatide BID (10 µg) (Buse 2009). De daling van HbA_{1c} varieerde over het algemeen van 0,8 tot 1,5% voor 1,2 mg en van 1 tot 1,5% voor 1,8 mg. Liraglutide vertoonde een superieure werkzaamheid t.o.v. placebo en de referentieproducten in het hele LEAD-programma, met uitzondering van LEAD-2 waarin alleen het niet-inferioriteitscriterium werd gehaald t.o.v. glimepiride wat betreft HbA_{1c}-variatie.

3.1.5.1.3. Wat besluit de jury?

Liraglutide geeft een bewezen HbA_{1c}-daling (HbA_{1c}-daling 0,6 - 1,4). (GRADE C-B)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van de HbA_{1c} van dezelfde grootteorde (GRADE C-B) behalve voor sitagliptine 100 mg dat minder HbA_{1c}-daling geeft dan liraglutide 1,8 mg (GRADE C-B).



3.1.5.2. Liraglutide: zijn effect op het lichaamsgewicht?

3.1.5.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.5.2.1.1. Monotherapie

Liraglutide versus glimepiride

Liraglutide versus glimepiride in monotherapy

Bibliography: Garber 2009, Garber 2011; LEAD-3 Mono

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging en/of monotherapie met orale antidiabetica, was er na 52 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide (1,2 mg of 1,8 mg), in vergelijking met het toevoegen van glimepiride.

Het gewicht in de liraglutidegroep was gedaald in vergelijking met de glimepiridegroep (waarin het gewicht toegenomen was tegenover baseline).

(GRADE B)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging en/of monotherapie met orale antidiabetica, was er na 104 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide (1,2 mg of 1,8 mg), in vergelijking met het toevoegen van glimepiride.

Het gewicht in de liraglutidegroep was gedaald in vergelijking met de glimepiridegroep (waarin het gewicht toegenomen was tegenover baseline).

(GRADE C)

3.1.5.2.1.2. Combinatietherapie met metformine

Liraglutide + metformine versus placebo + metformine

Liraglutide (0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg) + MET versus placebo + MET

Bibliography: Nauck 2009, Nauck 2013; LEAD-II study

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide (1,2 mg of 1,8 mg) bij metformine 2.000 mg/dag, in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo.

(GRADE B)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica was er na 2 jaar een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide (1,2 mg of 1,8 mg) bij metformine 2.000 mg/dag, in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo.

(GRADE C)

Liraglutide + metformine versus glimepiride + metformine

Liraglutide (0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg) + MET versus placebo + MET

Bibliography: Nauck 2009, Nauck 2013; LEAD-II study

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg, of 1,8 mg) bij metformine 2.000 mg/dag, in vergelijking met het toevoegen van glimepiride 4 mg.

Het gewicht in de liraglutidegroep was gedaald in vergelijking met de glimepiridegroep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

(GRADE B)



Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica was er na 2 jaar een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg of 1,8 mg) bij metformine 2.000 mg/dag, in vergelijking met het toevoegen van glimepiride 4 mg. Het gewicht in de liraglutidegroep was gedaald in vergelijking met de glimepiridegroep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

(GRADE C)

Liraglutide + metformine versus sitagliptine + metformine (+/- glimepiride intensificatie)

Liraglutide + MET vs sitagliptin + MET (+/- glimepiride intensification)

Bibliography: Charbonnel 2013

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide, in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine.

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met sitagliptine.

(GRADE C)

Liraglutide + MET vs sitagliptin + MET

Bibliography: Pratley 2010, Pratley 2011

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide 1,2 mg of 1,8 mg, in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met sitagliptine.

(GRADE B)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was er na 52 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide 1,2 mg of 1,8 mg, in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met sitagliptine.

(GRADE C)

Lixisenatide + metformine versus liraglutide + metformine

Lixisenatide + metformin vs liraglutide + metformin for patients with type II diabetes not achieving adequate glycemic control

Bibliography: Nauck 2016b

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met minstens 1 g metformine/dag was er na 26 weken geen statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide in vergelijking met het toevoegen van lixisenatide. (GRADE B)

Dulaglutide + metformine versus liraglutide + metformine

Zie dulaglutide (3.1.2.2.1.2. Combinatietherapie met metformine: Dulaglutide + metformine versus liraglutide + metformine).

3.1.5.2.1.3. Combinatietherapie met sulfonyleurea

Liraglutide + sulfonyleurea versus placebo + sulfonyleurea

Liraglutide + SU vs. placebo + SU

Bibliography: Marre 2009 LEAD-1 SU

Gewichtsverlies tegenover baseline werd gerapporteerd, maar het rapporteren van de statistische test was onduidelijk. Hierdoor kon GRADE niet worden toegepast.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met glimepiride 2 - 4 mg, was de verandering van het lichaamsgewicht tegenover baseline op 26 weken -0,2 kg tot + 0,7 kg met het toevoegen van liraglutide, in vergelijking met -0,1 kg met het toevoegen van placebo.

(GRADE: Not applicable)



3.1.5.2.1.4. Combinatietherapie met metformine +/- sulfonyleurea

Liraglutide + metformine + glimepiride versus placebo + metformine + glimepiride**Liraglutide + metformin + glimepiride vs placebo+ metformin + glimepiride**

Bibliography: Russell-Jones 2009

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine 2.000 mg/dag + glimepiride 4 mg/dag was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide, in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo.

(GRADE A)

Liraglutide + metformine + glimepiride versus insuline glargine + metformine + glimepiride**Liraglutide + metformin + glimepiride vs insuline glargine + metformin + glimepiride**

Bibliography: Russell-Jones 2009 LEAD-5

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine 2.000 mg/dag + glimepiride 4 mg/dag was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide 1,8 mg, in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

Het gewicht in de liraglutidegroep was gedaald in vergelijking met de insuline glarginegroep (waarin het gewicht was gestegen tegenover baseline).

(GRADE B)

Liraglutide + metformine +/- sulfonyleurea versus insuline glargine + metformine +/- sulfonyleurea**Liraglutide + MET +/- SU vs insuline glargine +/- SU**

Bibliography: D'Alessio 2015 EAGLE

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine +/- sulfonyleurea was er na 24 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van insuline glargine, in vergelijking met het toevoegen van liraglutide.

Het gewicht in de liraglutidegroep was gedaald in vergelijking met de insuline glarginegroep (waarin het gewicht was gestegen tegenover baseline).

(GRADE B)

Exenatide twee maal per dag + metformine +/- sulfonyleurea versus liraglutide + metformine +/- sulfonyleurea

Zie exenatide 2x/dag (3.1.3.2.1.4. Combinatietherapie met metformine of sulfonyleurea of beide: Exenatide 2x/dag + metformine +/- sulfonyleurea versus liraglutide + metformine +/- sulfonyleurea).

3.1.5.2.1.5. Combinatietherapie met OAD

Liraglutide +/- OAD versus placebo +/- OAD (doel = gewichtsverlies)**Liraglutide +/- OAD vs placebo +/- OAD (aim= weight loss)**

Bibliography: Davies 2015 SCALE

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met OAD was er na 56 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide 1,8 mg, in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo.

(GRADE C)

Liraglutide + OAD versus placebo + OAD bij patiënten met matige nierinsufficiëntie**Liraglutide + antidiabetic medication vs placebo + antidiabetic medication in patients with moderate renal impairment**

Bibliography: Davies 2016 LIRA-RENAL



Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met antidiabetica was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide, in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo.

(GRADE C)

Exenatide eenmaal per week + OAD versus liraglutide eenmaal daags + OAD

Zie exenatide 1/week (3.1.4.2.1.3. Combinatietherapie met OAD: Exenatide eenmaal per week + OAD versus liraglutide eenmaal per dag + OAD).

3.1.5.2.1.6. Combinatietherapie met insuline

Liraglutide + basale insuline- analogen +/- metformine versus placebo + basale insuline-analogen +/- metformine

Liraglutide + basal insulin analogues +/- metformin vs placebo + basal insulin analogues +/- metformin

Bibliography: Ahmann 2015

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met een basaal insuline-analoog, met of zonder metformine, was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide 1,8 mg, in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo.

(GRADE B)

Liraglutide + insuline meermaals daags versus placebo + insuline meermaals daags

Liraglutide + multiple daily insulin vs placebo + multiple daily insulin

Bibliography: Lind 2015 MDI Liraglutide trial

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met meerdere dagelijkse insuline-injecties was er na 24 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide, in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo.

(GRADE B)

3.1.5.2.1.7. Liraglutide versus placebo (bovenop een standaardbehandeling): harde eindpunten

Liraglutide 1.8mg/d + standard antidiabetic treatment versus placebo + standard antidiabetic treatment in patients with cardiovascular disease or high cardiovascular risk

Bibliography: Marso 2016a LEADER

Geen gegevens over gewicht.

3.1.5.2.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

De werkzaamheid en de (on)schadelijkheid van liraglutide werden geanalyseerd in het klinische onderzoeksprogramma LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) waarin twee doses van 1,2 mg en 1,8 mg werden vergeleken met glimepiride, rosiglitazon en insuline glargine over perioden van 26 tot 52 weken (Kalra 2016). Het gewicht varieerde van +0,3 tot -1,2 kg voor 1,2 mg en van -0,2 tot -2,6 kg voor 1,8 mg.

3.1.5.2.3. Wat besluit de jury?

Liraglutide geeft, versus placebo, een bewezen gewichtsvermindering van 0,3 – 3,8 kg. (GRADE C-B)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van het



gewicht enkel significant ten opzichte van volgende moleculen: sulfonylurea, DPP-4-inhibitoren (sitagliptine), insuline in een grootteorde van 1,62 – 4,9 kg. (GRADE C-B)

3.1.5.3. Liraglutide: zijn effect op de bloeddruk?

3.1.5.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Deze vraag betreft enkel het effect op de bloeddruk. Het therapeutisch doel wordt beschreven onder vraag 2.

3.1.5.3.1.1. Klinische studies

Verandering in bloeddruk ten opzichte van baseline werd gerapporteerd in alle 19 studies die in aanmerking kwamen voor deze review. (zie volledige literatuurstudie in Engels (“clinical evidence profile” van die studies))

Alle studies voerden een statistische test uit voor dit eindpunt. In 9 studies was er een statistisch significante daling van systolische bloeddruk tegenover baseline met liraglutide, in vergelijking met de comparator (placebo (N=5), insuline glargine (N=2), glimepiride (N=1), sitagliptine met glimepiride intensificatie (N=1)). Verschillen tussen behandelingen werden niet steeds gerapporteerd, en gerapporteerde verschillen waren klein ($\leq 5,5$ mmHg).

Er was geen statistisch significant verschil van diastolische bloeddruk tegenover baseline tussen liraglutide en de comparator in alle studies, met uitzondering van één studie, waar er een grotere daling was met sitagliptine in vergelijking met liraglutide na 26 weken. Dit verschil werd niet meer waargenomen na 52 weken.

Het niveau van evidentie is LOW omwille van onvolledig rapporteren en een grote uitval in sommige studies.

3.1.5.3.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

De deskundige vermeldt de cardiovasculaire effecten van de GLP-1 receptoragonisten in het algemeen:

Een meta-analyse van de klinische studies waaronder liraglutide, exenatide BID en exenatide QW toonde een significante daling van de waarde van de systolische arteriële bloeddruk (van -1,79 tot -2,39 mmHg) met GLP-1 receptoragonisten t.o.v. placebo. Er werd ook een negatieve trend vastgesteld voor de waarden van de diastolische arteriële bloeddruk, die niet significant was (Madsbad 2015).

De ABD-waarden veranderden niet in de “head-to-head” studies.

3.1.5.3.3. Wat besluit de jury?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.



3.1.5.4. Liraglutide: zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?

3.1.5.4.1 Wat zegt de literatuurstudie?

Slechts 2 van de geïncludeerde studies rapporteren harde eindpunten als primaire uitkomstmaat (meer bepaald een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en bepaalde cardiovasculaire aandoeningen). Deze studies (ELIXA voor lixisenatide en LEADER voor liraglutide) werden speciaal ontworpen (volgens de vereisten van de FDA) om te bewijzen dat deze GLP-1 receptoragonisten het cardiovasculaire risico niet verhogen.

Liraglutide 1,8 mg/dag + standaard antidiabetische behandeling versus placebo + standaard antidiabetische behandeling

Liraglutide 1.8mg/d + standard antidiabetic treatment versus placebo + standard antidiabetic treatment in patients with cardiovascular disease or high cardiovascular risk

Bibliography: Marso 2016a LEADER

In deze dubbelblinde, niet-inferioriteits-RCT, werden 9.340 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met OAD en/of insuline, gerandomiseerd naar liraglutide of placebo gedurende een mediaan van 3,8 jaar. Deze patiënten hadden een hoog cardiovasculair (CV) risico (vastgestelde CV ziekte indien ≥ 50 jaar of ≥ 1 CV risicofactor indien ≥ 60 jaar).

De gemiddelde leeftijd was 64 jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 12,8 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,7% en de gemiddelde BMI was 32,5 kg/m². 31% van de deelnemers hadden een myocardinfarct in de voorgeschiedenis, 81% hadden een voorgeschiedenis van CV ziekte en 25% had chronische nierinsufficiëntie stadium 3 of hoger.

Bij aanvang nam 76% van de patiënten metformine (+/- andere antidiabetica) en 44% insuline (+/- andere antidiabetica).

Deze studie was ontworpen (volgens vereisten van het FDA) om te kunnen bewijzen dat het geneesmiddel liraglutide geen toename van cardiovasculair overlijden veroorzaakt bij type 2-diabetes. Omwille hiervan moesten alle andere parameters in de interventie- en de controlegroep (als belangrijkste: de glycemiecontrole en dus HbA_{1c}) gelijkend zijn. Daarom konden in zowel de liraglutidegroep als in de placebogroep andere antidiabetica worden toegevoegd om de gewenste HbA_{1c} te bereiken (doel $\leq 7\%$ of geïndividualiseerd). Jammer genoeg is dit moeilijk te verwezenlijken.

- In de liraglutidegroep daalde het gemiddelde HbA_{1c} van ongeveer 8,7% tot ongeveer 7,2% na 3 maanden. Hierna steeg het gemiddelde HbA_{1c} traag doorheen de tijd, om na 36 maanden op 7,6% te eindigen (resultaten afgeleid uit grafiek). In de placebogroep daarentegen, daalde het HbA_{1c} van 8,7% bij het begin van de studie traag tot ongeveer 8% na 36 maanden (resultaten afgeleid uit grafiek). Op het vooraf bepaalde tijdstip van 36 maanden was de HbA_{1c} in de liraglutidegroep lager dan in de placebogroep (gemiddeld verschil -0,40%; 95% BI -0,45 tot -0,34). De patiënten in de placebogroep bereikten dus niet hetzelfde niveau van glycemiecontrole als de patiënten in de liraglutidegroep.

- In de placebogroep waren er meer patiënten die een (nieuwe vorm van) insuline aan hun behandeling toevoegden dan in de liraglutidegroep (43% in de placebogroep tegenover 29% in de liraglutidegroep). Orale antidiabetica werden ook vaker gestart in de placebogroep (3% meer sulfonylurea, ongeveer 1% meer van elk ander oraal antidiabeticum).

De resultaten van deze studie zijn moeilijk te interpreteren.

- Ten eerste lijken we zeker te kunnen stellen dat liraglutide geen verhoogd cardiovasculair risico veroorzaakt.

- In verband met het verlagen van het cardiovasculair risico tegenover placebo:

Het is onduidelijk of het voordeel dat we zien in de liraglutidegroep kan toegeschreven worden aan een gunstig, beschermend effect van liraglutide, of dat dit voordeel veroorzaakt wordt (of



gedeeltelijk veroorzaakt wordt) doordat in de placebogroep andere antidiabetica werden gebruikt die mogelijk het cardiovasculaire risico in deze groep deden stijgen, of dat dit voordeel moet toegeschreven worden aan de betere glycemiecontrole en het lagere gewicht die werden bereikt met liraglutide.

Omwille van deze factoren is het niet mogelijk uit deze specifieke studie te concluderen dat liraglutide op zich cardioprotectief is.

- Dit was een populatie met een zeer hoog cardiovasculair risico. Het is onduidelijk of deze resultaten toepasbaar zijn op een bredere populatie met een lager cardiovasculair risico. Het is waarschijnlijk, of het kan worden verondersteld, dat deze effecten minder uitgesproken zullen zijn in een populatie met lager risico.

-Liraglutide werd toegevoegd aan de bestaande antidiabetica (waarvan 44% insuline). We hebben onvoldoende informatie om te bepalen wat het voordeel zou zijn van het toevoegen van liraglutide aan een specifiek bestaand antidiabetisch plan. Deze studie kan ons dus niet helpen om de plaats van liraglutide te bepalen als eerste, tweede of derde stap in een behandeling.

- Het relatieve voordeel op gebied van cardiovasculair risico van liraglutide in vergelijking met een ander specifiek antidiabeticum kan ook niet worden afgeleid uit deze studie.

De bibliografiegroep heeft de kwaliteit van de bewijskracht als MATIG gescoord. Hij wil hieraan echter twee belangrijke overwegingen toevoegen.

- De bibliografiegroep heeft geen punten afgetrokken voor imprecisie, omdat de schatting precies genoeg is, maar er moet opgemerkt worden dat de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval dichtbij 1 ligt. Dus, het effect is statistisch significant maar de bibliografiegroep kan niet met zekerheid stellen dat er een (klinisch relevant) effect is.

- Ten tweede hebben de auteurs geen aanpassingen gemaakt om te corrigeren voor multiële vergelijkingen. Door het grote aantal secundaire eindpunten is het mogelijk dat sommige van de statistisch significante resultaten in de secundaire eindpunten toe te schrijven zijn aan toeval. Men zou daarom kunnen argumenteren om de kwaliteit van de bewijskracht voor de secundaire eindpunten te downgraden naar LAAG. De bibliografiegroep deed dit niet, omdat, voor zover hij weet, dit probleem niet wordt beschreven in de GRADE literatuur. Het is ook moeilijk om snel te achterhalen hoe groot de bias is die optreedt bij het niet corrigeren voor multiële vergelijkingen. Zoals de bibliografiegroep reeds heeft besproken in het hoofdstuk 'Kritische reflecties', dienen secundaire eindpunten om de conclusies van het primaire eindpunt ondersteunen en om hypothesen te genereren. De auteurs van de LEADER studie noemen deze eindpunten trouwens correct 'verkennde' (exploratory) eindpunten.

Bij patiënten met een CV aandoening in de voorgeschiedenis of met een hoog CV risico, die onvoldoende gecontroleerd waren met hun huidige antidiabetica, was, na een mediaan van 3,8 jaar, het toevoegen van liraglutide niet inferieur en superieur aan het toevoegen van placebo, voor het vermijden van een eerste event van een samengesteld eindpunt bestaande uit cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA.

66 patiënten zouden moeten worden behandeld gedurende 3 jaar om 1 eerste event te vermijden (95%BI 39 tot 285 patiënten).

(GRADE B)

Bij patiënten met een CV aandoening in de voorgeschiedenis of met een hoog CV risico, die onvoldoende gecontroleerd waren met hun huidige antidiabetica, leidde, na een mediaan van 3,8 jaar, het toevoegen van liraglutide tot een statistisch significante daling van het overlijden door cardiovasculaire oorzaak en totaal overlijden in vergelijking met het toevoegen van placebo. *(GRADE B)*

Bij patiënten met een CV aandoening in de voorgeschiedenis of met een hoog CV risico, die onvoldoende gecontroleerd waren met hun huidige antidiabetica, leidde, na een mediaan van 3,8 jaar, het toevoegen van liraglutide tot een borderline statistisch significante daling van totaal



myocardinfarct in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE B)

Bij patiënten met een CV aandoening in de voorgeschiedenis of met een hoog CV risico, die onvoldoende gecontroleerd waren met hun huidige antidiabetica, leidde, na een mediaan van 3,8 jaar, het toevoegen van liraglutide tot een statistisch significante daling van microvasculaire aandoeningen in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Het samengestelde eindpunt voor microvasculaire aandoeningen werd gedefinieerd door een aantal renale en oculaire uitkomsten, waarvan sommige geen betrouwbare weergave reflectie zijn van de microangiopathie.

(GRADE C)

Bij patiënten met een CV aandoening in de voorgeschiedenis of met een hoog CV risico, die onvoldoende gecontroleerd waren met hun huidige antidiabetica, leidde, na een mediaan van 3,8 jaar, het toevoegen van liraglutide niet tot een statistisch significant verschil in hospitalisatie door hartfalen in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE B)

Bij patiënten met een CV aandoening in de voorgeschiedenis of met een hoog CV risico, die onvoldoende gecontroleerd waren met hun huidige antidiabetica, was er, na een mediaan van 3,8 jaar, een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was 2,3 kg meer gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo.

(GRADE B)

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 9,5% met liraglutide en 7,3% met placebo. Het verschil was statistisch significant. (GRADE B)

Studie-uitval door diarree werd gerapporteerd bij 0,6% van de deelnemers met liraglutide en 0,1% van de deelnemers met placebo. Het verschil was statistisch significant.

Studie-uitval door nausea werd gerapporteerd bij 1,6% van de deelnemers met liraglutide en 0,4% van de deelnemers met placebo. Het verschil was statistisch significant.

Studie-uitval door braken werd gerapporteerd bij 0,7% van de deelnemers met liraglutide en <0,1% van de deelnemers met placebo. Het verschil was statistisch significant.

(GRADE B)

Ernstige hypoglycemie zag men bij 2,4% van de deelnemers met liraglutide en 3,3% met placebo. Het verschil was statistisch significant. (GRADE B)

De systolische bloeddruk in de liraglutidegroep was 0,6 mmHg lager dan in de placebogroep. Het verschil was statistisch significant.

Pancreatitis, pancreaskanker en schildklierkanker werden gerapporteerd. Het verschil met placebo bereikte geen statistische significantie. Meer informatie over deze zeldzame eindpunten in het hoofdstuk 'zeldzame ongewenste effecten'.

Commentaren van de bibliografiegroep:

- Een niet-inferioriteitsonderzoek is een erkend inferioriteitsonderzoek.
- In het liraglutide-onderzoek werd eerst de niet-inferioriteit aangetoond en daarna pas de superioriteit.
- Er is in dit onderzoek geen sprake van primaire preventie.
- In het liraglutide-onderzoek zijn de microangiopathische beoordelingscriteria niet aanvaardbaar en zijn ze slechts verkennend



- De NNT van 66 moet worden voorgelegd met een betrouwbaarheidsinterval van 95%, dat gaat van 39 tot 285 voor 3 jaar, waarbij 66 niet de meest waarschijnlijke waarde is.

In zijn uiteenzetting van de literatuurstudie bezorgt Prof. Vanhaeverbeek ons deze vergelijking van 2 onderzoeken met sterke beoordelingscriteria:

Lixisenatide (Pfeffer, NEJMed) Liraglutide (Marso, NEJMed)

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Non-inferiority trial• Patients with recent acute coronary syndrome (tertiary prevention)• 25 months duration• Run-in period• Diabetes of 10 years duration | <ul style="list-style-type: none">• Non-inferiority, with prespecified hierarchical testing strategy for superiority• Known CVD or high risk (> 60 years, one CV risk) (tertiary and secondary prevention)• 3,8 years duration• Run-in period• Diabetes of 12,8 years duration |
|---|---|

24/11/2016

consensus-INAMI-ARGLP1-11-2016

13

3.1.5.4.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016, Mathieu 2016)

3.1.5.4.2.1. Colin

De wetenschappelijke gegevens suggereren dat GLP-1 receptoragonisten zeer vroeg in de therapie gebruikt zouden moeten worden. Dit wordt aangetoond door de gegevens met de beste resultaten qua verlaging van het cardiovasculaire risico, zoals recent gemeld voor liraglutide in het LEADER-onderzoek (Marso 2016a) en semaglutide (volgende generatie GLP-1 receptoragonisten) in het SUSTAIN-6-onderzoek gepubliceerd in september van vorig jaar (Marso 2016b).

3.1.5.4.2.2. Mathieu

Belangrijk, voor het kortwerkende lixisenatide bestaat er een cardiovasculaire outcome studie die veiligheid in acute coronair syndroom patiënten aantoonde (ELIXA) en voor liraglutide is niet alleen cardiovasculaire veiligheid aangetoond, maar zelfs een reductie van 22% in cardiovasculaire mortaliteit en impact op het globale cardiovasculair risico (Pfeffer 2015, Marso 2016a). Van alle andere GLP-1 receptoragonisten lopen momenteel cardiovasculaire outcome studies (Schnell 2016).

3.1.5.4.3. Wat besluit de jury?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7



3.1.5.5. Liraglutide: zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?

3.1.5.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Tabel 36. Frequentie van ongewenste effecten van liraglutide (Samenvatting van de Productkenmerken van Victoza®)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van optreden				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	zelden	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		Rhinofaryngitis Bronchitis			
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylactische reacties	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypoglycemie Anorexie Eetlustafname	Dehydratatie		
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn Duizeligheid			
Hartaandoeningen		Verhoogde hartslag			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid Diarree	Braken Dyspepsie Pijn in de bovenbuik Obstipatie Gastritis Flatulentie Abdominale distensie Gastrooesofageale refluxziekte Abdominale klachten Kiespijn		Darmobstructie	Pancreatitis (inclusief necrotiserende pancreatitis)
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash	Urticaria Pruritus		
Nier- en urinewegaandoeningen			Nierinsufficiëntie Acuut nierfalen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Moeheid Reacties op de injectieplaats	Malaise		



3.1.5.5.2. Wat zegt de deskundige? (Goderis 2016)

- Stopzetten van de behandeling ten gevolge van bijwerkingen kwam voor tussen de 2% en de 9% van de proefpersonen.
- Gastro-intestinale bijwerkingen komen zowel alleen als in associatie met andere hypoglycemiserende middelen voor:
 - diarree komt voor tussen de 7% en de 19%,
 - nausea tussen de 14% en de 33% en
 - braken tussen de 5% en de 12%. In de LEADER-studie werden echter beduidend minder gastro-intestinale bijwerkingen vermeld dan in alle andere studies.
 - Er werden significant meer gastro-intestinale bijwerkingen vermeld met liraglutide ten opzichte van insuline (glargine), placebo, sitagliptine, glimepiride, alleen of in combinatietherapie.
- Ernstige hypoglycemieën zijn zeldzaam. Er werd evenwel 1 geval beschreven bij monotherapie. In de LEADER studie waar liraglutide toegevoegd werd aan standaardtherapie en vergeleken werd met placebo traden significant minder ernstige hypoglycemieën op in de liraglutide groep.
- Lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats werden (in 2 van de 19 onderzoeken) vermeld in 0% tot 2% van de patiënten op liraglutide.
- Infecties van de bovenste luchtwegen werden vermeld bij 3% (DURATION-6), 6,4% (LEAD-6) en 11% (HARMONIE-7) van de patiënten op liraglutide. (Trujillo 2015)
- Er werden geen significante interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van liraglutide met paracetamol of atorvastatine, maar er treedt een lichte vertraging op in Tmax van digoxine en lisinopril.
- Liraglutide is minder immunogeen dan exenatide, veroorzaakt dus lagere titers antistoffen. [Buse 2011b, op citaat] (Tella 2015). Tot ongeveer 9% van de proefpersonen ontwikkelen antistoffen tegen liraglutide.

3.1.5.5.3. Wat besluit de jury?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

3.1.6. Lixisenatide

3.1.6.1. Lixisenatide: zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?

3.1.6.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.6.1.1.1. Combinatietherapie met metformine

Lixisenatide (ophogen in één of twee stappen) + 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 GetGoal-F1

In deze dubbelblinde, fase III RCT, werden 484 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine (minstens 1,5 g/dag), gerandomiseerd naar lixisenatide (ophoging in één stap), lixisenatide (ophoging in twee stappen) of naar placebo voor 24 weken, gevolgd door een dubbelblinde periode voor veiligheid tot ten minste 76 weken.

De gemiddelde leeftijd was 56, de gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,03% en de gemiddelde BMI was 32,5 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel



deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, leidde het toevoegen van lixisenatide (met ophoging in één stap) na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE B)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, leidde het toevoegen van lixisenatide (met ophoging in twee stappen) na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE B)

Lixisenatide ochtend- of avonddosis + 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 GetGoal-M

In deze dubbelblinde, 4-arms RCT, werden 680 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd werd door minstens 1,5 g metformine, gerandomiseerd naar ochtend- of avonddoses van 20 µg per dag lixisenatide voor 24 weken (n = 510) of placebo (n = 85), met een dubbelblinde verlenging tot minstens 76 weken (enkel veiligheidseindpunten).

De gemiddelde leeftijd was 54, de gemiddelde duur van de diabetes 6,1 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,1% en de gemiddelde BMI was 32,9 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met minstens 1,5 g/dag metformine, leidde het toevoegen van een ochtendinjectie met lixisenatide na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE B)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met minstens 1,5 g/dag metformine, leidde het toevoegen van een avonddosis met lixisenatide na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE B)

Lixisenatide + metformine versus exenatide 2x/dag + metformine

Zie exenatide (3.1.3.1.1.2. Combinatietherapie met metformine: Exenatide 2x/dag + metformine versus lixisenatide + metformine).

Lixisenatide + metformine versus liraglutide + metformine

Zie liraglutide (3.1.5.1.1.2. Combinatietherapie met metformine: Lixisenatide + metformine versus liraglutide + metformine).

3.1.6.1.1.2. Combinatietherapie met pioglitazon

Lixisenatide + pioglitazon versus placebo + pioglitazon

Lixisenatide + pioglitazone (+/- metformin) vs placebo+ pioglitazone (+/-metformin) in patients with inadequately controlled T1DM

Bibliography: Pinget 2013 GetGoal-P

In deze dubbelblinde RCT, werden 484 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd werd met pioglitazon (+/-metformine), gerandomiseerd naar lixisenatide of placebo voor 24 weken met een dubbelblinde verlenging tot minstens 76 weken.

De gemiddelde leeftijd was 55,6, de gemiddelde duur van de diabetes 8,1 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,1% en de gemiddelde BMI was 34 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel



deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met nierinsufficiëntie werden niet toegelaten tot de studie, en een drempelwaarde voor creatinine werd gebruikt.

De interpretatie van deze resultaten wordt verder bemoeilijkt omwille van de inclusie van patiënten die al dan niet metformine namen (81% nam metformine). Gebaseerd op deze resultaten is het moeilijk een uitspraak te doen over de combinatie van een GLP-1 receptoragonist met een specifiek oraal antidiabeticum. Er werd echter wel een subanalyse uitgevoerd van het primair eindpunt HbA_{1c} en van het eindpunt gewichtsverandering, naargelang het metforminegebruik. Er was geen statistisch significant verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met pioglitazon (+/-metformine), leidde het toevoegen van lixisenatide na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (*GRADE B*)

3.1.6.1.1.3. Combinatietherapie met sulfonyleurea met of zonder metformine

Lixisenatide + sulfonyleurea +/- metformine versus placebo + sulfonyleurea +/- metformine

Lixisenatide once daily vs placebo in patients inadequately stabilized on sulfonyleureas (±metformin)

Bibliography: Rosenstock 2014b GetGoal_S

In deze dubbelblinde RCT, werden 859 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd waren met sulfonyleurea +/-metformine, gerandomiseerd naar lixisenatide of placebo voor 24 weken, met een dubbelblinde verlenging tot 76 weken.

De gemiddelde leeftijd was 57,4, de gemiddelde duur van de diabetes 9,45 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,25% en de gemiddelde BMI was 30,25 kg/m². Een doorgemaakt myocardinfarct 6 maanden voor de studie was een exclusiecriteria. Patiënten die metformine gebruikten en deze met nierinsufficiëntie werden geëxcludeerd.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het feit dat patiënten met en zonder metformine samen werden geanalyseerd. Er was geen subgroepanalyse beschikbaar. De meeste patiënten namen zowel metformine als sulfonyleurea (85%).

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met sulfonyleurea +/- metformine, leidde het toevoegen van lixisenatide na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (*GRADE C*)

3.1.6.1.1.4. Combinatietherapie met basaal insuline met of zonder OAD

Lixisenatide + basaal insuline +/- metformine versus placebo + basaal insuline +/- metformine

Lixisenatide + basal insulin therapy (±metformin) vs placebo + basal insulin therapy (±metformin) in T2DM

Bibliography: Riddle 2013 Getgoal-L

In deze dubbelblinde, fase III-RCT, werden 495 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende werd gecontroleerd met basale insuliner therapie +/- metformine, gerandomiseerd naar lixisenatide of placebo voor 24 weken.

De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes 12,5 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,4% en de gemiddelde BMI was 32,1 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

De interpretatie van deze resultaten wordt bemoeilijkt omwille van de inclusie van patiënten met en zonder orale metformine. Gebaseerd op deze resultaten is het moeilijk om een uitspraak te doen over de specifieke combinatie van een GLP-1 receptoragonist met een basaal insuline.



Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met basale insuline +/- metformine, leidde het toevoegen van lixisenatide na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE B)

Lixisenatide + insuline glargine + OAD versus placebo + insuline glargine + OAD

Lixisenatide + Oral therapy (SU, glinide, thiazolidine or a combination) + insulijn glargine vs Placebo + oral therapy (SU, glinide, thiazolidine or a combination) + insulijn glargine
--

Bibliography: Riddle 2013b GetGoal-Duo1

In deze dubbelblinde RCT, werden 446 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met orale therapie en insuline glargine, gerandomiseerd naar lixisenatide of placebo voor 24 weken.

De gemiddelde leeftijd was 56, de gemiddelde duur van de diabetes 9,2 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 7,6% en de gemiddelde BMI was 31,8 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

De interpretatie van deze resultaten wordt bemoeilijkt omwille van de inclusie van patiënten zonder te specificeren welke orale antidiabetische therapie zij namen. Gebaseerd op deze resultaten is het moeilijk om een uitspraak te doen over de combinatie van een GLP-1 receptoragonist met een specifiek oraal antidiabeticum.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale therapie en insuline glargine, leidde het toevoegen van lixisenatide na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE B)

Lixisenatide + insuline glargine +/- metformine versus insuline glulisine + insulijn glargine +/- metformine

Lixisenatide once daily + insulijn glargine + metformin vs insulijn glulisine once daily + insulijn glargine + metformin

Bibliography: Rosenstock 2016 GetGoal-Duo 2

Lixisenatide once daily + insulijn glargine + metformin vs insulijn glulisine thrice daily + insulijn glargine + metformin

Bibliography: Rosenstock 2016 GetGoal-Duo 2

In deze open-label RCT, werden 894 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met orale therapie, gestabiliseerd met insuline glargine na het stoppen van alle orale medicatie behalve metformine, totdat een HbA_{1c}-waarde van $\geq 7\%$ en $\leq 9\%$ werd bereikt. Zij werden daarna gerandomiseerd naar insuline glulisine 1x/dag, insuline glulisine 3x/dag of lixisenatide voor 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 59,8 jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 12,2 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 8,5% $\pm 0,7$ en de gemiddelde BMI was 32,2 kg/m². Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt doordat we niet weten wat de voorgaande behandeling was, en of patiënten hiermee onvoldoende gecontroleerd waren, en het feit dat de studie open-label was.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine en insuline glargine, leidde het toevoegen van lixisenatide na 26 weken niet tot een statistisch significant verschil van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van insuline glulisine eenmaal per dag. (GRADE C)



Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine en insuline glargine, leidde het toevoegen van lixisenatide na 26 weken tot een statistisch significant verschil van HbA_{1c} in vergelijking met het toevoegen van insuline glulisine drie maal per dag (er was een grotere daling met insuline glulisine). (GRADE C)

3.1.6.1.1.5. Lixisenatide versus placebo (bovenop een standaardbehandeling): harde eindpunten

Lixisenatide 20µg/d + standard antidiabetic treatment versus placebo + standard antidiabetic treatment in patients with a recent myocardial infarction

Bibliography: Pfeffer 2015(85) ELIXA

In deze dubbelblinde, niet-inferioriteits-RCT, werden 6.068 patiënten met een recent acuut coronair incident en type 2-diabetes, gerandomiseerd naar lixisenatide of placebo voor een mediaan van 25 maanden.

De gemiddelde leeftijd was 60 jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 9,3 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 7,7% en de gemiddelde BMI was 30,2 kg/m². 83% van de deelnemers kwamen in aanmerking voor de studie omwille van een myocardinfarct, 17% omwille van instabiele angina pectoris.

66% van de patiënten namen bij aanvang van de studie metformine (+/- andere antidiabetica), 39% name bij aanvang insuline (+/- andere antidiabetica).

Deze studie was ontworpen (volgens vereisten van het FDA) om te kunnen bewijzen dat het geneesmiddel lixisenatide geen toename van cardiovasculair overlijden veroorzaakt bij type 2-diabetes. Omwille hiervan moesten alle andere parameters in de interventie- en de controlegroep (als belangrijkste: de glycemiecontrole en dus HbA_{1c}) gelijkend zijn. Daarom konden in zowel de liraglutidegroep als in de placebogroep andere antidiabetica worden toegevoegd om de gewenste HbA_{1c} te bereiken. Er werd geen specifiek HbA_{1c} doel vooropgesteld door de auteurs (de target was bepaald 'volgens de lokale praktijk').

Op 12 weken, wanneer beschouwd als een gemiddeld verschil over alle bezoeken, was het HbA_{1c} meer gedaald met lixisenatide, in vergelijking met placebo (gemiddeld verschil over alle bezoeken -0,27% (95% BI -0,31 tot -0,22)), maar tegen 24 maanden tot aan het einde van de studie, was het verschil niet meer statistisch significant (geïnterpreteerd vanuit grafiek).

Er is geen informatie beschikbaar over de bijkomende antidiabetische behandelingen die opgestart werden gedurende de studie.

Bij de interpretatie van deze studie, moeten de volgende zaken in acht gehouden worden (zie ook het hoofdstuk liraglutide en LEADER):

- Onvoldoende glycemische controle was geen criterium om te kunnen deelnemen aan deze studie. De gemiddelde HbA_{1c} is daarom lager dan in de meeste andere studies in het rapport van de bibliografiegroep.
- Lixisenatide werd toegevoegd bij een bestaande antidiabetische behandeling (waarvan 39% insuline betrof). De bibliografiegroep heeft onvoldoende informatie om te kunnen besluiten wat het effect zou zijn van het toevoegen van lixisenatide bij een specifieke antidiabetische behandeling. Deze studie kan ons niet de plaats van lixisenatide helpen bepalen als eerste, tweede, of derde stap in de behandeling.
- De relatieve baten of risico's, op vlak van cardiovasculair risico, van lixisenatide in vergelijking met een ander specifiek antidiabeticum kan hieruit ook niet afgeleid worden.



3.1.6.1.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

De werkzaamheid en de (on)schadelijkheid van lixisenatide 20 µg werden getest in het GetGoal-programma dat werd uitgevoerd in monotherapie, als additieve therapie bij metformine, sulfonyleureum, pioglitazon, en met basale insuline (Kalra 2016). Met uitzondering van het GetGoal-X-onderzoek (waarvan het referentieproduct exenatide BID was), werd lixisenatide enkel vergeleken met een placebo. De daling in HbA_{1c} varieerde van 0,7 tot 0,94% (met gewichtsverlies van 0,2 tot 2,8kg). Er werd een sterk effect op de postprandiale glycemie vastgesteld, die verband hield met het werkingsmechanisme van de stof en zijn specifieke effect op de maaglediging.

3.1.6.1.3. Wat besluit de jury?

Lixisenatide geeft een bewezen HbA_{1c}-daling (HbA_{1c}-daling 0,27 - 0,74). (GRADE C-B)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van de HbA_{1c} van dezelfde grootteorde. (GRADE C)

3.1.6.2. Lixisenatide: zijn effect op het lichaamsgewicht?

3.1.6.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.6.2.1.1. Combinatietherapie met metformine

Lixisenatide (ophogen in één of twee stappen)+ 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 GetGoal-F1

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was er na 24 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met lixisenatide dan met placebo.

(GRADE B)

Lixisenatide ochtend- of avonddosis + 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 GetGoal-M

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine (minstens 1,5 g/dag) was er na 24 weken geen statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van een ochtendinjectie lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE C)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine (minstens 1,5 g/dag) was er na 24 weken geen statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van een avondinjectie lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE C)

Lixisenatide + metformine versus exenatide 2x/d + metformine

Zie exenatide (3.1.3.2.1.2. Combinatietherapie met metformine: Exenatide 2x/dag + metformine versus lixisenatide + metformine).

Lixisenatide + metformine versus liraglutide + metformine

Zie liraglutide (3.1.5.2.1.2. Combinatietherapie met metformine: Lixisenatide + metformine versus liraglutide + metformine).



3.1.6.2.1.2. Combinatietherapie met pioglitazon

Lixisenatide + pioglitazon versus placebo + pioglitazon

Lixisenatide + pioglitazone (+/- metformin) vs placebo+ pioglitazone (+/-metformin) in patients with inadequately controlled T1DM
--

Bibliography: Pinget 2013 GetGoal-P

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met pioglitazon (+/-metformine) was er na 24 weken geen statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo. (GRADE B)

3.1.6.2.1.3. Combinatietherapie met sulfonyleurea met of zonder metformine

Lixisenatide + sulfonyleurea +/- metformine versus placebo + sulfonyleurea +/- metformine

Lixisenatide once daily vs placebo in patients inadequately stabilized on sulfonyleureas (\pmmetformin)

Bibliography: Rosenstock 2014b GetGoal_S
--

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met sulfonyleurea +/- metformine was er na 24 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met lixisenatide.

(GRADE C)

3.1.6.2.1.4. Combinatietherapie met basaal insuline met of zonder OAD

Lixisenatide + basaal insuline +/- metformine versus placebo + basaal insuline +/- metformine

Lixisenatide + basal insulin therapy (\pmmetformin) vs placebo + basal insulin therapy (\pmmetformin) in T2DM
--

Bibliography: Riddle 2013 Getgoal-L

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met basaal insuline +/- metformine was er na 24 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo. Er was meer gewichtsverlies met lixisenatide. (GRADE B)

Lixisenatide + insuline glargine + OAD versus placebo + insuline glargine + OAD

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 GetGoal-Duo1
--

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale therapie en insuline glargine was er na 24 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Het gewicht in de lixisenatide-groep was gedaald in vergelijking met de placebogroep (waarin het gewicht was gestegen tegenover baseline).

(GRADE B)

Lixisenatide + insuline glargine +/- metformine versus insuline glulisine + insuline glargine +/- metformine

Lixisenatide once daily+ insulin glargine +metformin vs insulin glulisine once daily + insulin glargine +metformin

Bibliography: Rosenstock 2016 GetGoal-Duo 2

Lixisenatide once daily+ insulin glargine +metformin vs insulin glulisine thrice daily + insulin glargine + metformin
--

Bibliography: Rosenstock 2016 GetGoal-Duo 2



Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine en insuline glargine was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van insuline glulisine eenmaal per dag. Het gewicht met de lixisenatide-groep was gedaald in vergelijking met de insuline glulisine 1x/dag-groep (waarin het gewicht was gestegen tegenover baseline).
(GRADE C)

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine en insuline glargine was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van insuline glulisine driemaal per dag. Het gewicht met de lixisenatide-groep was gedaald in vergelijking met de insuline glulisine 3x/dag-groep (waarin het gewicht was gestegen tegenover baseline).
(GRADE C)

3.1.6.2.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

De werkzaamheid en de (on)schadelijkheid van lixisenatide 20 µg werden getest in het GetGoal-programma. De daling van HbA_{1c} varieert van 0,7 tot 0,94% met een gewichtsverlies van 0,2 tot 2,8 kg.

3.1.6.2.3. Wat besluit de jury?

Lixisenatide geeft, versus placebo, een bewezen gewichtsdeling van maximum 1,3 kg. (GRADE C-B)

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van het gewicht enkel onderzocht en aangetoond ten opzichte van volgende molecules: insulines in een grootteorde van 0,9 - 2 kg. (GRADE C)

3.1.6.3. Lixisenatide: zijn effect op bloeddruk

3.1.6.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Deze vraag betreft enkel het effect op de bloeddruk. Het therapeutisch doel wordt beschreven onder vraag 2.

3.1.6.3.1.1. Wat zeggen de studies?

Verandering in bloeddruk ten opzichte van baseline werd gerapporteerd in 1 van de 8 studies, met daling van HbA_{1c} als primair eindpunt, die in deze review werden opgenomen. Eén studie met een composiet cardiovasculair primair eindpunt rapporteerde ook de bloeddrukveranderingen. Beide RCT's die bloeddrukverandering rapporteerden, voerden ook een statistische test uit voor dit eindpunt.

Nauck 2016b vond geen statistisch significant verschil van bloeddrukverandering na 24 weken tussen liraglutide en lixisenatide, wanneer deze werden toegevoegd aan metformine.

Pfeffer 2015 (ELIXA) vond een gemiddeld verschil van -0,8 mmHg (95%BI -1,3 tot -0,3) in het voordeel van lixisenatide in vergelijking met placebo, maar de betrouwbaarheidsintervallen overlappen na 24 maanden.

Het niveau van evidentie voor lixisenatide versus liraglutide is LOW tot VERY LOW omwille van beperkt rapporteren, een zeer breed betrouwbaarheidsinterval, en het feit dat de enige studie die dit rapporteerde open-label was.



3.1.6.3.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016)

De deskundige vermeldt de cardiovasculaire effecten van de GLP-1 receptoragonisten in het algemeen:

Een meta-analyse van de klinische studies waaronder liraglutide, exenatide BID en exenatide QW toonde een significante daling van de waarde van de systolische arteriële bloeddruk (van -1,79 tot -2,39 mmHg) door GLP-1 receptoragonisten t.o.v. placebo. Er werd ook een negatieve trend vastgesteld voor de waarden van de diastolische arteriële bloeddruk, die niet significant is (Madsbad 2015).

De ABD-waarden veranderden niet in de "head-to-head" studies.

3.1.6.3.3. Wat besluit de jury?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.

3.1.6.4. Lixisenatide: zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?

3.1.6.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Slechts 2 van de geïncludeerde studies rapporteren harde eindpunten als primaire uitkomstmaat (meer bepaald een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en bepaalde cardiovasculaire aandoeningen). Deze studies (ELIXA voor lixisenatide en LEADER voor liraglutide) werden speciaal ontworpen (volgens de vereisten van de FDA) om te bewijzen dat deze GLP-1 RA het cardiovasculaire risico niet verhogen.

Lixisenatide 20µg/d + standard antidiabetic treatment versus placebo + standard antidiabetic treatment in patients with a recent myocardial infarction

Bibliography: Pfeffer 2015 ELIXA

In deze dubbelblinde, niet-inferioriteits-RCT, werden 6.068 patiënten met een recent acuut coronair incident en type 2-diabetes, gerandomiseerd naar lixisenatide of placebo voor een mediaan van 25 maanden.

De gemiddelde leeftijd was 60 jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 9,3 jaar, de gemiddelde baseline HbA_{1c} was 7,7% en de gemiddelde BMI was 30,2 kg/m². 83% van de deelnemers kwamen in aanmerking voor de studie omwille van een myocardinfarct, 17% omwille van instabiele angina pectoris.

66% van de patiënten namen bij aanvang van de studie metformine (+/- andere antidiabetica), 39% name bij aanvang insuline (+/- andere antidiabetica).

Deze studie was ontworpen (volgens vereisten van het FDA) om te kunnen bewijzen dat het geneesmiddel lixisenatide geen toename van cardiovasculair overlijden veroorzaakt bij type 2-diabetes. Omwille hiervan moesten alle andere parameters in de interventie- en de controlegroep (als belangrijkste: de glycemiecontrole en dus HbA_{1c}) gelijkend zijn. Daarom konden in zowel de liraglutidegroep als in de placebogroep andere antidiabetica worden toegevoegd om de gewenste HbA_{1c} te bereiken. Er werd geen specifiek HbA_{1c} doel vooropgesteld door de auteurs (de target was bepaald 'volgens de lokale praktijk').

Op 12 weken, wanneer beschouwd als een gemiddeld verschil over alle bezoeken, was het HbA_{1c} meer gedaald met lixisenatide, in vergelijking met placebo (gemiddeld verschil over alle bezoeken -



0,27% (95%BI -0,31 tot -0,22)), maar tegen 24 maanden tot aan het einde van de studie, was het verschil niet meer statistisch significant (geïnterpreteerd vanuit grafiek).

Er is geen informatie beschikbaar over de bijkomende antidiabetische behandelingen die opgestart werden gedurende de studie.

Bij de interpretatie van deze studie, moeten de volgende zaken in acht gehouden worden (zie ook het hoofdstuk liraglutide en LEADER):

- Onvoldoende glycemische controle was geen criterium om te kunnen deelnemen aan deze studie. De gemiddelde HbA_{1c} is daarom lager dan in de meeste andere studies in het rapport van de bibliografiegroep.
- Lixisenatide werd toegevoegd bij een bestaande antidiabetische behandeling (waarvan 39% insuline betrof). De bibliografiegroep heeft onvoldoende informatie om te kunnen besluiten wat het effect zou zijn van het toevoegen van lixisenatide bij een specifieke antidiabetische behandeling. Deze studie kan ons niet de plaats van lixisenatide helpen bepalen als eerste, tweede, of derde stap in de behandeling.
- De relatieve baten of risico's, op vlak van cardiovasculair risico, van lixisenatide in vergelijking met een ander specifiek antidiabeticum kan hieruit ook niet afgeleid worden.

Bij type 2-diabetici met een recent acuut coronair incident, was het toevoegen van lixisenatide na een mediaan van 25 maanden, niet-inferior in vergelijking met het toevoegen van placebo, voor het vermijden van een eerste incident van een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardiinfarct, niet-fataal CVA en ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris. (*GRADE B*)

Bij type 2-diabetici met een recent acuut coronair incident, leidde het toevoegen van lixisenatide na een mediaan van 25 maanden, niet tot een statistisch significant verschil van mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken of mortaliteit door alle oorzaken, in vergelijking met het toevoegen van placebo. (*GRADE C (cardiovasculaire oorzaken) en B (alle oorzaken)*)

Bij type 2-diabetici met een recent acuut coronair incident, leidde het toevoegen van lixisenatide na een mediaan van 25 maanden, niet tot een statistisch significant verschil van myocardiinfarct, in vergelijking met het toevoegen van placebo. (*GRADE C*)

Bij type 2-diabetici met een recent acuut coronair incident, leidde het toevoegen van lixisenatide na een mediaan van 25 maanden, niet tot een statistisch significant verschil van ziekenhuisopname voor hartfalen, in vergelijking met het toevoegen van placebo. (*GRADE C*)

Bij type 2-diabetespatiënten met een recent acuut coronair incident, was er een statistisch significant verschil van gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide, in vergelijking met het toevoegen van placebo, over een mediaan van 25 maanden (gemiddeld verschil tussen beide groepen van alle bezoeken -0,7 kg; 95%BI -0,9 tot -0,5). (*GRADE: not applied*)

Studie-uitval omwille van ongewenste effecten zag men bij 11,4% met liraglutide en bij 7,2% met placebo. Het verschil was statistisch significant. (*GRADE B*)

Studie-uitval door gastro-intestinale incidenten zag men bij 4,9% van de deelnemers met liraglutide en bij 1,2% van de deelnemers met placebo. Het verschil was statistisch significant. (*GRADE B*)

Ernstige hypoglycemie kwam voor bij 14 patiënten met lixisenatide en bij 24 patiënten met placebo. (*GRADE: not applicable*)

Systolische bloeddruk (over alle bezoeken) was 0,8 mmHg lager in de lixisenatide-groep, in



vergelijking met de placebogroep. Het verschil was statistisch significant.

Pancreatitis, pancreaskanker en schildklierkanker werden gerapporteerd. Er werd geen statistische test gerapporteerd. Meer informatie over zeldzame eindpunten kan teruggevonden worden in het hoofdstuk “Zeldzame ongewenste effecten”.

In zijn uiteenzetting van de literatuurstudie bezorgt Prof. Vanhaeverbeek ons deze vergelijking van 2 onderzoeken met sterke beoordelingscriteria:

Lixisenatide (Pfeffer, NEJMed)

- Non-inferiority trial
- Patients with recent acute coronary syndrome (tertiary prevention)
- 25 months duration
- Run-in period
- Diabetes of 10 years duration

Liraglutide (Marso , NEJMed)

- Non-inferiority , with prespecified hierarchical testing strategy for superiority
- Known CVD or high risk (> 60 years, one CV risk) (tertiary and secondary prevention)
- 3,8 years duration
- Run-in period
- Diabetes of 12,8 years duration

24/11/2016

consensus-INAMI-ARGLP1-11-2016

13

3.1.6.4.2. Wat zegt de deskundige? (Colin 2016, Mathieu 2016)

3.1.6.4.2.1. Colin

De wetenschappelijke gegevens suggereren dat GLP-1 receptoragonisten zeer vroeg in de therapie gebruikt zouden moeten worden. Dit wordt gestaafd door de gegevens met betrekking op de beste prestaties voor de daling van het cardiovasculaire risico, zoals recent gemeld voor liraglutide in het LEADER-onderzoek (Marso 2016a) en semaglutide (volgende generatie GLP-1 receptoragonisten) in het SUSTAIN-6-onderzoek gepubliceerd in september van vorig jaar (Marso 2016b).

3.1.6.4.2.2. Mathieu

Belangrijk, voor het kortwerkende lixisenatide bestaat er een cardiovasculaire outcome studie die veiligheid in acute coronair syndroom patiënten aantoonde (ELIXA) en voor liraglutide is niet alleen cardiovasculaire veiligheid aangetoond, maar zelfs een reductie van 22% in cardiovasculaire mortaliteit en impact op het globale cardiovasculair risico (Pfeffer 2015, Marso 2016a). Van alle andere GLP-1 receptoragonisten lopen momenteel cardiovasculaire outcome studies (Schnell 2016).

3.1.6.4.3. Wat besluit de jury?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.



3.1.6.5. Lixisenatide: zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?

3.1.6.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Tabel 37. Frequentie van ongewenste effecten van lixisenatide (Samenvatting van de Productkenmerken van Lyxumia®)

Systeem/orgaanklasse/bijwerking	Frequentie van optreden		
	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen		Griep Bovenste-luchtweginfectie Cystitis Virale infectie	
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglycemie (in combinatie met een sulfonylureumderivaat en/of een basale insuline)	Hypoglycemie (in combinatie met alleen metformine)	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid Somnolentie	
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea Braken Diarree	Dyspepsie	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pruritus op de injectieplaats	

3.1.6.5.2. Wat zegt de deskundige? (Goderis 2016)

- Stopzetten van de behandeling omwille van bijwerkingen komt voor bij 5% tot 19% van de proefpersonen.
- Diarree treedt op tussen 7% en 15% van de behandelde populatie,
- nausea tussen 22% en 39% en
- braken tussen 7% en 18%.
- Ernstige hypoglycemie is zeldzaam en kwam enkel voor in associatie waarbij ook insuline of sulfonylurea toegediend werden.
- Lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats gemeld in 4 van de 9 studies die opgenomen werden in de literatuurstudie van de bibliografiegroep.
- In de Get-goal studies ontwikkelden bijna 70% patiënten antistoffen tegen lixisenatide (Tella 2015)

3.1.6.5.3. Wat besluit de jury?

Voor zijn antwoord op deze vraag verwijst de jury naar een algemeen antwoord onder punt 3.1.7.



3.1.7. Algemeen besluit betreffende effect op HbA_{1c}, gewicht, bloeddruk, klinische events (cardiovasculaire events en andere) en de veiligheid van GLP-1 receptoragonisten

3.1.7.1. Algemeen besluit met betrekking tot effect op HbA_{1c}

Wat het effect van de GLP-1 receptoragonisten op het HbA_{1c} betreft, besluit de jury dat de verkregen vermindering van het HbA_{1c} vergelijkbaar is met alle andere antidiabetica. Enkel in vergelijking met sitagliptine 100 mg zijn dulaglutide, liraglutide en exenatide met verlengde afgifte beter. (*GRADE C*)

3.1.7.2. Algemeen besluit van de jury betreffende gewichtsverlies

Wat betreft het lichaamsgewicht stelt de jury vast dat het gewichtsverlies beperkt is in absolute cijfers. Men kan niet besluiten dat het verkregen gewichtsverlies ook een positief effect heeft op harde eindpunten.

In vergelijking met alle andere klassen antidiabetica die bestudeerd werden, is de daling van het gewicht aangetoond ten opzichte van volgende molecules: sulfonyleurea, glitazone, DPP-4-inhibitoren en insulines in een grootteorde van 0,9 - 6 kg. (*GRADE C*)

3.1.7.3. Algemeen besluit met betrekking op effect op klinische events (cardiovasculaire events en andere)?

Voor alle GLP-1-RA's hebben slechts 2 onderzoeken sterke, klinisch relevante beoordelingscriteria geëvalueerd. Deze onderzoeken werden opgezet om te voldoen aan de eisen van het FDA met betrekking tot de cardiovasculaire betrouwbaarheid van antidiabetica. Ze wilden dus aantonen dat deze stoffen de kans op cardiovasculaire voorvallen niet verhoogden en hebben hun methodologie daaraan aangepast. Het ELIXA-onderzoek (lixisenatide) waarin enkel patiënten werden opgenomen met een anamnese van acute coronaire accidenten (tertiaire preventie) en het LEADER-onderzoek (liraglutide) dat een meerderheid aan patiënten opnam met een anamnese van CV aandoeningen (tertiaire preventie) en 20% aan patiënten met secundaire preventie of misschien primaire preventie, voldeden aan de niet-inferioriteitscriteria (hogere BI-marge = 1,3, wat betekent dat men een aanvullend risico van 30% neemt). Bovendien heeft LEADER na een tweede analyse die voorzien was door het onderzoeksprotocol een superioriteit aangetoond voor het primaire samengestelde beoordelingscriterium HR 0,87 (95%BI 0,78-0,97), NNT 67 (BI 95% 39-285) en voor de secundaire beoordelingscriteria van de cardiovasculaire mortaliteit (HR 0,78 (95%BI 0,66-0,93); NNT 95 (95%BI 61-298)) en totale mortaliteit HR 0,85 (95%BI 0,74-0,97), NNT over 3 jaar 89 (95%BI 51-444). (*GRADE B*) Voor dit onderzoek moet gepreciseerd worden dat de analyses van de subgroepen een verschillend risico vertoonden, afhankelijk van antecedenten van cardiovasculaire aandoeningen (en dat het dus om tertiaire preventie ging): cardiovasculair antecedent en leeftijd ≥ 50 jaar: HR 0,83 (95%BI 0,74-0,93) en met risico op cardiovasculaire aandoeningen (primaire/secundaire preventie) en leeftijd ≥ 60 jaar: HR = 1,20 (95%BI 0,86 – 1,67). Met een p-waarde voor interactie tussen de twee groepen = 0,04. Zo was ook voor de nierfunctie < 60 mL/minuut/1,73 m² of ≥ 60 mL/minuut/1,73 m²



het risico respectievelijk HR = 0,69 (95%BI 0,57 – 0,85) en HR = 0,94 (95%BI 0,83 - 1,07) met een p-waarde voor de interactie tussen de twee groepen = 0,01.

Men kan dus besluiten dat enkel liraglutide de cardiovasculaire voorvallen lijkt te verminderen in een patiëntensubpopulatie in tertiaire preventie. Het is echter niet duidelijk of het waargenomen voordeel in de liraglutidegroep te wijten is aan liraglutide (en aan een mogelijk beschermend effect), of dat het (deels) een gevolg is van het gebruik van andere orale bloeddrukverlagers in de placebogroep. Het is mogelijk dat deze het cardiovasculaire risico vergroot hebben, bijvoorbeeld als gevolg van hypoglycemie. Het kan ook zijn dat dit effect het gevolg is van een betere beheersing van de glycemie en het waargenomen gewichtsverlies in de liraglutidegroep.

Zouden obese patiënten met een anamnese van coronaire aandoeningen meer voordeel kunnen halen uit een behandeling met liraglutide dan andere subgroepen? Het is wachten op de bevestiging van een eventueel cardiobeschermend effect van de klasse van de GLP-1 receptoragonisten of van liraglutide door andere studies die specifiek gericht zijn op het beantwoorden van deze vraag.

NB: het recente onderzoek betreffende semaglutide, vermeld in de uiteenzetting van de deskundigen, is ook een niet-inferioriteitsonderzoek, opgezet om de cardiovasculaire veiligheid te bevestigen, maar met een niet-inferioriteitsgrens van 1,8, wat de aanvaarding inhoudt van een aanvullend risico van 80%). Dit onderzoek levert een geruststelling op met betrekking tot het cardiovasculaire risico (dat niet hoger is dan de gestelde grens), maar er kan geen conclusie uit getrokken worden met betrekking tot het cardioprotectieve effect van semaglutide.

In het licht van deze gegevens acht de jury dat het nog te vroeg is om een precieze aanbeveling te formuleren.

3.1.7.4. Algemeen besluit van de jury betreffende het effect op bloeddruk

De studies zijn oorspronkelijk niet opgezet geweest om een effect op de bloeddruk te onderzoeken. Voor lira-exe (liraglutide 1 x per dag, exenatide 2 x per dag) is er echter een meta-analyse die een significant effect aantoont met daling van de bloeddruk met 1,79 - 2,39 mmHg systolisch. (*GRADE C*)

De jury meent dat het klinisch effect van dergelijke beperkte bloeddrukdalingen niet aangetoond is en wil dus besluiten dat de GLP-1 receptoragonisten niet als additieve bloeddrukverlagende medicatie moeten gekozen worden maar dat iedere daling in bloeddruk kan bijdragen tot een betere metabole toestand van de diabetespatiënt. (*GRADE C (very low to low)*)

3.1.7.5. Algemeen besluit betreffende de veiligheid van GLP-1 receptoragonisten

Alvorens op deze vraag een algemeen antwoord te formuleren, wil de jury nog een aantal elementen uit de literatuurstudie en de teksten van de deskundigen aanhalen.

3.1.7.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.7.5.1.1. Algemeen

- Gastro-intestinale stoornissen, vooral nausea: frequent.
- Hypoglycemie, vooral bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide (of een basaal insuline).



- Angio-oedeem, anafylaxie: zeer zelden.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats (frequenter met de vormen voor wekelijkse toediening).
- Een verhoogd risico van pancreatitis en van pancreas- en schildklierkanker werd gesuggereerd, maar op dit ogenblik zijn er geen bewijzen van een causaal verband.
- Vorming van antilichamen, met mogelijk vermindering van het hypoglykemiërend effect en verhoogd risico van reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Liraglutide: schildklierstoornissen (tumor, verhoogde calcitoninespiegel, struma): zelden.

Patiëntfrequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald), waaronder geïsoleerde rapportages.

3.1.7.5.1.2. Zeldzame ongewenste effecten uit RCT's en observationele studies

Dit hoofdstuk is gebaseerd op informatie uit RCT's en observationele (cohort) studies. Het brondocument voor de observationele studies was de AHRQ Comparative Effectiveness Review 2016 (Bolen 2016) 'Diabetes Medications for adults with type 2 diabetes: an update'. AHRQ zocht RCT's en observationele studies voor eindpunten in verband met veiligheid. In het definitieve rapport includeerde AHRQ enkel observationele studies die werden gescoord als medium of hoge kwaliteit volgens een specifiek evaluatie-instrument (Downs and Black).

3.1.7.5.1.2.1. Botfractuur

Op basis van zeer beperkte gegevens (1 meta-analyse van RCT's (Su 2015) en 1 observationele studie (Driessen 2015)) lijken GLP-1 receptoragonisten geen impact te hebben op het risico van fractuur. (*GRADE C (VERY LOW)*)

Het niveau van bewijskracht voor dit eindpunt is ZEER LAAG, omwille van de korte follow-up van de meeste studies (10 RCT's \leq 26 weken), een breed betrouwbaarheidsinterval in de meta-analyse, de lage event-rate, de jonge leeftijd van de deelnemers en het samenvoegen van verschillende comparators.

3.1.7.5.1.2.2. Totale kanker

Het AHRQ 2016 rapport (Bolen 2016) verklaart dat de sterkte van de bewijskracht voor kanker LAAG tot ONVOLDOENDE is, omwille van het ontbreken van actieve vaststelling, het niet rapporteren van uitkomsten en hoge uitval.

3.1.7.5.1.2.3. Colorectale kanker

Er is beperkt bewijs (cohortstudie (Htoo 2016)) dat GLP-1 receptoragonisten niet geassocieerd zijn met een verhoogd risico van colorectale kanker. Meer gegevens zijn nodig vooraleer hierover een definitief standpunt kan worden geformuleerd. (*GRADE C (VERY LOW)*)

De korte follow-up vermindert het vertrouwen van de bibliografiegroep in de resultaten van deze observationele studie.

3.1.7.5.1.2.4. Schildklierkanker

De bibliografiegroep heeft zeer beperkt bewijs (RCT's en meta-analyses (Bolen 2016, Karagiannis 2015, Alves 2012)) dat GLP-1 receptoragonisten niet geassocieerd zijn met een verhoogd risico van schildklierkanker. Meer gegevens zijn nodig vooraleer hierover een definitief standpunt kan worden geformuleerd.

GRADE voor dit eindpunt is ZEER LAAG, omwille van imprecisie, selectief rapporteren, duur van de follow-up en het samenvoegen van verschillende comparators.



3.1.7.5.1.2.5. Pancreaskanker

Het huidige bewijs (RCT's, meta-analyses van RCT's (Bolen 2016, Karagiannis 2015), observationele studie (Knapen 2016)) suggereert geen verhoogd risico van pancreaskanker met het gebruik van GLP-1 receptoragonisten. Meer gegevens zijn nodig vooraleer hierover een definitief standpunt kan worden geformuleerd. (*GRADE C (VERY LOW)*)

De informatie uit RCT's werd negatief beoordeeld omwille van imprecisie, selectief rapporteren, duur van de follow-up en samenvoegen van verschillende comparators. De informatie uit observationele studies ontving ook een negatieve score omwille van imprecisie.

3.1.7.5.1.2.6. Pancreatitis

Het huidige bewijs (RCT's, meta-analyses van RCT's (Karagiannis 2015, Bolen 2016, Li 2014, Monami 2014)) suggereert geen verhoogd risico van pancreatitis met het gebruik van GLP-1 receptoragonisten. Meer gegevens zijn nodig vooraleer hierover een definitief standpunt kan worden geformuleerd. (*GRADE C*)

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in deze bevindingen is vooral beperkt door imprecisie (een breed betrouwbaarheidsinterval dat een klinisch relevant negatief effect niet uitsluit) en de exclusie uit de RCT's van patiënten die een risico hebben op pancreatitis (directness).

3.1.7.5.1.2.7. Hartfalen

Het huidige bewijs (meta-analyse van RCT's en observationele studies (Li 2016)) toont geen verhoogd risico aan van hartfalen met het gebruik van GLP-1 receptoragonisten. (*GRADE C*)

Ons vertrouwen in de effectschatting voor hartfalen is vooral beperkt door de korte duur van de geïncludeerde studies, de pooling van verschillende comparators en de imprecisie van de schatting.

Het huidige bewijs (RCT's LEADER en ELIXA) toont geen verhoogd risico van hospitalisatie omwille van hartfalen met het gebruik van liraglutide en lixisenatide.

(*GRADE: B to C*)

Het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het effect voor hospitalisatie omwille van hartfalen wordt beperkt door de zeer specifieke populatie en het feit dat de in placebogroep meer en andere antidiabetica werden toegevoegd. Voor lixisenatide is het vertrouwen van de bibliografiegroep in de schatting van het effect ook beperkt door de imprecisie.

3.1.7.5.1.2.8. Cardiovasculaire ongewenste effecten

Er zijn veel meta-analyses gepubliceerd over cardiovasculaire events, waarbij alle GLP-1 receptoragonisten vergeleken werden met placebo of elke ander antidiabeticum (de meest recente is Wang 2016). Deze hebben allen hetzelfde probleem: ze includeren RCT's die niet primair waren ontworpen voor deze uitkomst, ze includeren RCT's met een korte duur en ze poolen RCT's met verschillende concomitante behandelingen en verschillende comparators. Geen van deze meta-analyses vond een verhoogd risico van cardiovasculaire events voor GLP-1 receptoragonisten in vergelijking met de comparator. De bibliografiegroep heeft besloten deze niet in detail te rapporteren.

Meer informatie over cardiovasculaire events is te vinden in de hoofdstukken van de individuele GLP-1 receptoragonisten.

3.1.7.5.2. Wat zegt de deskundige? (Goderis 2016)

Andere potentiële bijwerkingen van de GLP-1 receptoragonisten: een verhoogde aandacht is nodig voor potentieel ernstige bijwerkingen zoals pancreatitis, pancreaskanker en schildklierkanker. (Elashoff 2011) Bij dierproeven (muizen) werd pancreatitis en schildklierkanker gemeld. Er werden ook 'case reports' bij mensen opgemaakt omtrent pancreatitis. Tot op heden zijn er echter geen



aanwijzingen dat GLP-1 receptoragonisten bij mensen daadwerkelijk een verhoogd risico inhouden op deze verwickelingen. Er is ook geen associatie gevonden met andere potentiële verwickelingen zoals botbreuken en colorectale kanker. Voorzichtigheid blijft echter geboden gezien de relatief korte duur van de studies en de lage kwaliteit van de evidence (*GRADE C (LOW to VERY LOW)*).

Tot op heden is er ook geen aanwijzing dat GLP-1 receptoragonisten gepaard gaan met een verhoogd risico op hartfalen. De kwaliteit van de evidence is echter laag (*GRADE C*) (Literatuurstudie Farmaka 17 november 2016).

Samenvatting en besluit

Op basis van de tot op heden beschikbare evidentie - die zoals de literatuurstudie aantoont niet altijd hoog is – zijn alle GLP-1 receptoragonisten als veilig te beschouwen. Tot op heden is er geen enkel verhoogd cardiovasculair risico geassocieerd aan het gebruik van GLP-1 receptoragonisten. De beschikbare evidence neigt eerder naar de tegengestelde richting. Potentieel gevreesde verwickelingen, zoals een verhoogd risico op schildklierkanker, pancreatitis en pancreaskanker worden tot op heden niet bevestigd door klinische studies bij mensen. Voorzichtigheid en verdere opvolging in deze materie blijft evenwel geboden. Langdurige follow-up in grote cohorten van behandelde patiënten moeten meer uitsluitsel geven op lange termijn. Een ander kenmerk is het minimale risico op hypoglycemie. Ernstige hypoglycemieën zijn zeldzaam en kwamen op één enkele uitzondering na enkel voor in associatie met antidiabetica die gekend zijn voor deze bijwerking (sulfonylurea of insuline).

Alle GLP-1 receptoragonisten hebben frequent gastro-intestinale bijwerkingen, zoals nausea, braken en diarree. De meest waargenomen bijwerking is voorbijgaande misselijkheid, die het resultaat kan zijn van een vertraagde lediging van de maag. Alle gastro-intestinale symptomen zijn overigens meestal van voorbijgaande aard én dosisafhankelijk. Op zich zijn deze bijwerkingen niet gevaarlijk, maar kunnen wel tot stopzetten van de behandeling leiden. Kortwerkende preparaten vertonen meer kans op gastro-intestinale bijwerkingen dan langwerkende. Gastro-intestinale bijwerkingen komen ook meer voor bij GLP-1 receptoragonisten dan bij behandeling met insuline (glargine), (sita)gliptine, sulfonylureum (glimepiride). Toevoegen van een GLP-1 receptoragonist aan een bestaande behandeling (bijv. metformine) lijkt niet méér bijwerkingen te induceren dan monotherapie.

Er zijn verschillen tussen de GLP-1 receptoragonisten onderling. Preparaten met een langere werkingsduur vertonen minder gastro-intestinale bijwerkingen (eenmaal per week > eenmaal per dag > twee maal per dag). Laag starten en optitreren van de dosis van de preparaten van kortere duur vermindert ook het risico op gastro-intestinale bijwerkingen.

Een ander frequent voorkomend probleem is het voorkomen van reacties ter hoogte van de injectieplaatsen. Deze reacties komen meer voor bij GLP-1 receptoragonisten die eenmaal per week ingenomen worden. Dulaglutide lijkt echter een uitzondering op deze regel.

Wat betreft infecties van de bovenste luchtwegen is het mechanisme waarop GLP-1 receptoragonisten inwerken tot op heden niet opgehelderd. De consistente cijfers in de diverse studies suggereren echter dat het om een 'klasse fenomeen' gaat waarmee bij de individuele patiënt rekening gehouden moet worden in de keuze voor een antidiabetisch middel.

Er werden enkele medicamenteuze interacties gemeld, maar geen ernstige. Ook wat dit aspect van de behandeling betreft lijken GLP-1 receptoragonisten veilige moleculen.

Wat betreft chronische nierinsufficiëntie is exenatide tegenaangewezen als de eGFR kleiner is dan 30 mL/minuut. Voorzichtigheid is geboden bij andere preparaten.



3.1.7.5.3. Wat besluit de jury?

De jury benadrukt de slechte kwaliteit van de onderzoeken met betrekking tot bijwerkingen en het opzet die niet voorzien is voor de evaluatie van veiligheidsgegevens en dit verklaart dat de statistische analyse voor deze effecten vaak ontbreekt. Bovendien gaat het om kortlopende onderzoeken, waardoor het niet mogelijk is om de zeldzame effecten te evalueren die pas jaren na de blootstelling aan het geneesmiddel optreden.

- De GLP-1 receptoragonisten lijken relatief veilige stoffen te zijn, die meestal vaker **gastro-intestinale bijwerkingen** vertonen dan de antidiabetica van andere geneesmiddelklassen. Dit effect houdt waarschijnlijk verband met de tragere maaglediging en de stoffen met een kortere werkingsduur zoals exenatide BID en lixisenatide lijken dit vaker te vertonen (*expert opinion*). Deze effecten verbeteren met de tijd.
- De **reacties op de injectieplaats** lijken niet zeer ernstig, maar komen vaker voor met GLP-1 receptoragonisten met langdurige werking, behalve dulaglutide (*expert opinion*). **Hypoglycemie** lijkt geen ernstig risico voor deze klasse van geneesmiddelen. Niettemin verhogen ze bij combinatie met insuline of een hypoglycemiërende sulfamide het risico ten opzichte van insuline of een hypoglycemiërend sulfamide als monotherapie. Daaraan valt toe te voegen dat de beoordeling van het risico op hypoglycemie door geneesmiddelen sterk beïnvloed wordt door het type gerekruteerde patiënten, de therapeutische doelstellingen en de gebruikte referentiebehandeling
- Sommige GLP-1 receptoragonisten kunnen **neutraliserende antilichamen** induceren, die theoretisch de werkzaamheid van deze stoffen zouden kunnen beperken en het risico op lokale reacties kunnen verhogen. De jury beschikt niet over informatie over de klinische gevolgen van deze vaststelling. De jury acht dat er geen reden is om deze antilichamen te doseren, maar bij een verminderde klinische respons moet de behandeling wel aangepast worden.
- Voor **ernstig congestief hartfalen** hebben de onderzoeken ELIXA en LEADER geruststellende gegevens opgeleverd over de afwezigheid van een extra risico (Grade Low to moderate).
- Een aantal fysiologische effecten van deze stoffen, zoals een lichte versnelling van het hartritme, een trofische werking op de bètacellen in de pancreas en C-cellen in de schildklier, alsook gegevens over kanker bij dieren, lijken enigszins zorgwekkend voor een verhoogd risico op pancreatitis, pancreas- en schildklierkanker. Tot op heden is er over de periode van slechts een paar jaar geen verhoogde frequentie van deze aandoeningen waargenomen bij patiënten behandeld in het kader van de klinische onderzoeken. Bovendien hebben de enkele observationele onderzoeken en de (passieve) bewaking van de geneesmiddelenbureaus geen signalen gedetecteerd van dit soort aandoeningen bij de behandelde patiënten. Niettemin is voorzichtigheid geboden omdat geen enkel onderzoek is opgezet om deze vragen te beantwoorden en het EMA heeft gepreciseerd dat we tot op heden niet formeel kunnen concluderen dat er geen verband is tussen deze aandoeningen en de toediening van deze geneesmiddelen. (EMA Press release 26 July 2013)



3.2. Welke rationele combinaties zijn mogelijk met andere antidiabetica?

3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.2.1.1. Wat is de rol van GLP-1 receptoragonisten?

Tabel 38. Samenvatting van de eerstekeuze-geneesmiddelen voor elke stap van de diabetesbehandeling.

	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 HbA _{1c} >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)	

Groen: de stappen waarin een GLP-1 RA een mogelijke keuze is volgens de richtlijnen. LoE: level of evidence. GoR: grade of recommendation.

Alle geselecteerde richtlijnen stellen voor om de keuze van geneesmiddel te baseren op kenmerken van de patiënt (comorbiditeiten, voorkeur, lichaamsgewicht, risico op hypoglycemie) en het



geneesmiddel (werkzaamheid, risico op (veroorzaken van) hypoglycemie, effect op lichaamsgewicht, ongewenste effecten, contra-indicaties, kostprijs).

In één richtlijn waren GLP-1 receptoragonisten een mogelijke keuze in monotherapie (AACE/ACE 2015).

In 3 richtlijnen was een GLP-1 receptoragonist een mogelijke keuze in bithherapie, na monotherapie met metformine (CDA 2013, ADA 2016, EASD/ADA 2015).

In één richtlijn was een GLP-1 receptoragonist enkel een mogelijke therapeutische keuze in trithherapie, na bithherapie met twee orale geneesmiddelen (Domus Medica 2015).

In één richtlijn is een GLP-1 receptoragonist enkel een mogelijke keuze als vierde stap, na falen van trithherapie (NICE 2015).

Geen van de richtlijnen spreken een voorkeur uit voor een specifieke GLP-1 receptoragonist.

Vijf van de geselecteerde richtlijnen hebben tabellen met een samenvatting van de voordelen en nadelen van, en de overwegingen bij, GLP-1 receptoragonisten (AACE/ACE 2015, ADA 2016, CDA 2013, Domus Medica 2015, ERBP 2015). Geen van deze tabellen maakten deel uit van een formele aanbeveling, dus werden er geen niveaus van evidentie of graden van aanbeveling toegekend aan deze stellingen.

Alle vijf de richtlijnen vermelden het effect van GLP-1 receptoragonisten op het verlagen van de glucose, hypoglycemie, en gewicht als voordelen.

Het gebruiksgemak werd in drie richtlijnen vermeld, één keer als een voordeel ten opzichte van insuline (Domus Medica 2015), en twee keer als nadeel ten opzichte van orale antidiabetische medicatie (ADA 2016, CDA 2013).

Het effect op cardiovasculaire risicofactoren (bloeddruk) werd vermeld als een voordeel in twee richtlijnen (ADA 2016, Domus Medica 2015). Twee richtlijnen halen echter het gebrek aan gegevens over harde eindpunten (CV events, mortaliteit, diabetes-gerelateerde complicaties) en werkzaamheid op lange termijn aan als een mogelijk nadeel (Domus Medica 2015, ERBP 2015).

Drie richtlijnen bespreken ongewenste effecten (AACE/ACE 2015, ADA 2016, CDA 2013). Allen vermelden gastro-intestinale stoornissen en een onzeker risico van pancreatitis. Twee richtlijnen vermelden schildklierstoornissen/kanker (ADA 2016, CDA 2013).

Drie richtlijnen vermelden een contra-indicatie van GLP-1 receptoragonisten bij nierfalen (AACE/ACE 2015, Domus Medica 2015; ERBP 2015). De ERBP 2015 richtlijn maakt een onderscheid tussen de verschillende GLP-1 receptoragonisten (exenatide, liraglutide, en lixisenatide) bij het gebruik bij chronisch nierlijden.

Drie richtlijnen vermelden de hoge kostprijs van GLP-1 receptoragonisten als een nadeel (ADA 2016, CDA 2013, Domus Medica 2015).



3.2.1.2. Welke combinaties met andere antidiabetica zijn rationeel?

Twee richtlijnen geven geen voorkeur aan bepaalde combinaties met GLP-1 receptoragonisten (CDA 2013, AACE/ACE 2015).

ADA 2016 en EASD/ADA 2015 bevelen aan om metformine en een GLP-1 receptoragonist te combineren met een sulfonyleureum, een thiazolidinedione of een basaal insuline. De combinatie van metformine, basale insuline en GLP-1 receptoragonist wordt ook aanbevolen (als een vierde stap).

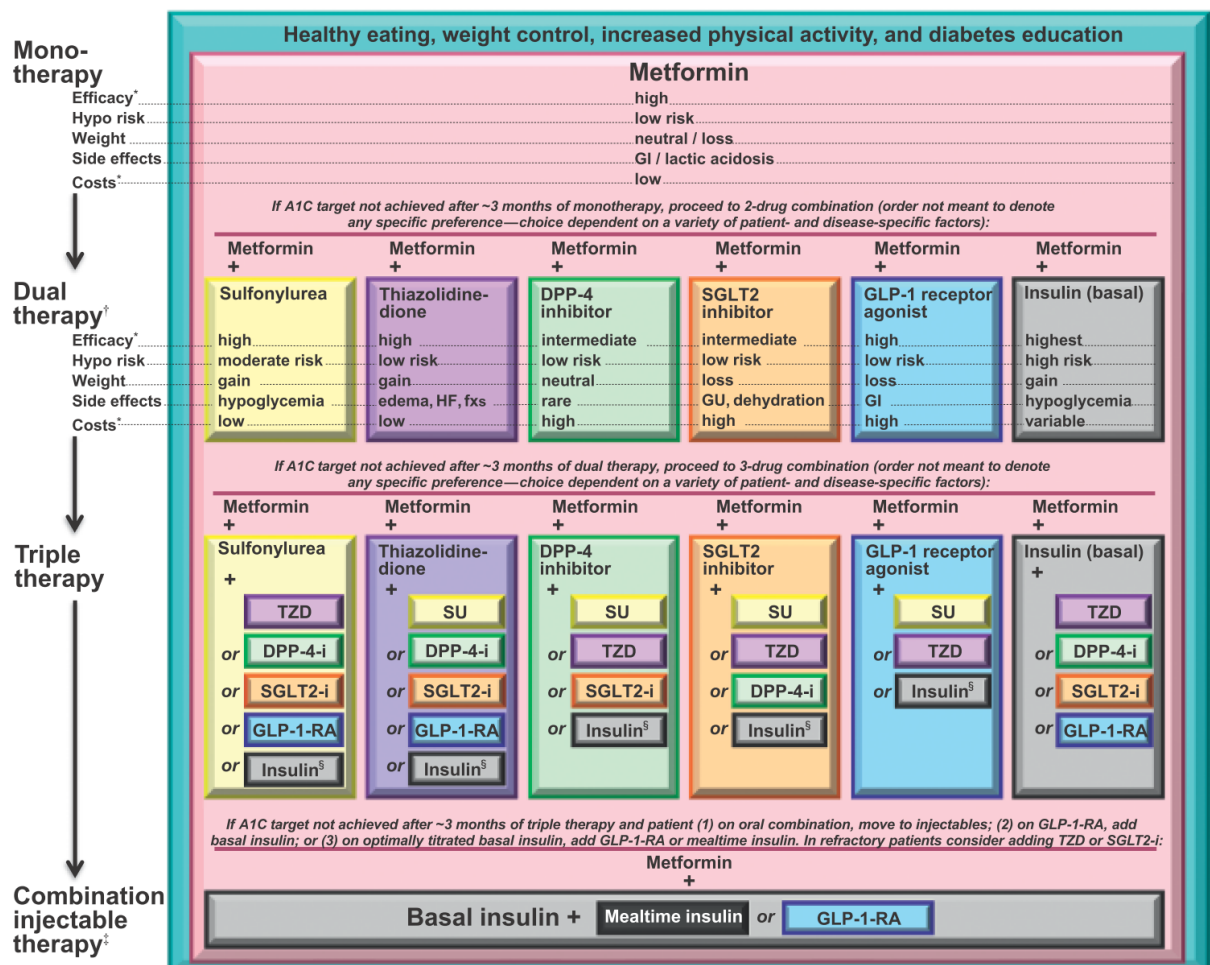
Wanneer een GLP-1 receptoragonist en een basaal insuline worden gecombineerd, raadt Domus Medica 2015 aan om de behandeling met een sulfonyleureum en insuline te behouden.

NICE 2015 beveelt de combinatie metformine + sulfonyleureum + GLP-1 receptoragonist aan. De combinatie GLP-1 receptoragonist + insuline wordt enkel aanbevolen wanneer advies van een specialist en blijvende opvolging van een multidisciplinair team voorhanden zijn.

3.2.2. Wat zegt de deskundige? (Nobels 2016)

Volgens de deskundige biedt de ADA-EASD position statement een handig praktisch houvast (tabel 22) (Inzucchi 2015b). Je kunt zowel verticaal door dit schema lopen (therapie intensifiëren), als horizontaal (therapie wijzigen bij onvoldoende effect of bij te grote neveneffecten).

Tabel 22. ADA/EASD-richtlijn (Inzucchi 2015b)





3.2.3. Wat besluit de jury?

De jury volgt zowel richtlijnen als de deskundige dat alle combinaties mogelijk zijn behalve de combinatie GLP-1 receptoragonist met DPP-4-inhibitoren en GLP-1 receptoragonist met SGLT2-inhibitoren omdat ze respectievelijk op hetzelfde mechanisme werken en er nog maar 1 studie is. Momenteel bestaat er ook nog geen EMA-goedkeuring voor de combinatie SGLT2/GLP-1 receptoragonist.

Zoals uit de tabel van de ADA-EASD blijkt is niet alleen de boodschap IN de tabel van belang maar ook de tekst links van de tabel (efficacy-hypo risk-weight-cost-side effects) waar duidelijk uit blijkt dat individualisering zeer belangrijk is in het maken van een rationele keuze.

Aangezien diabetes een evolutieve ziekte is met progressieve uitputting van de bèta-cel wil de jury wel benadrukken dat een rationele combinatie op een bepaald moment van de behandeling niet definitief hoeft te zijn, maar dat andere rationele combinaties tijdens het verdere verloop van de ziekte ook kunnen.

De jury volgt hier zowel literatuur als deskundigen dat er geen rationele eerste keuze combinatie is op basis van de productkenmerken. (*sterke aanbeveling*)

Farmaco-economisch en volgens individuele patiëntkenmerken kan wel een keuze gemaakt worden.

3.3. Voor welke doelpopulatie zijn ze bestemd?

3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.3.1.1. Speciale groepen – Nierinsufficiëntie

Voor personen met diabetes en chronische nierinsufficiëntie met een eGFR <45 mL/minuut, beveelt de ERBP 2015 richtlijn metformine aan in een eerste stap, in een dosis die aangepast is aan de nierfunctie (1.500-850 mg per dag bij CKD-3, 500 mg/dag bij CKD-4, voorzichtig te overwegen bij CKD-5).

Als een tweede stap wordt aanbevolen een geneesmiddel met een laag risico van hypoglycemie toe te voegen. Dit zou een GLP-1 receptoragonist kunnen zijn.

Dosisaanpassingen zijn nodig met exenatide en lixisenatide vanaf CKD stadium 2 (<90 mL/minuut). Exenatide moet vermeden worden vanaf CKD stadium 4 (<30 mL/minuut).

3.3.1.2. Speciale groepen – Andere

Er waren geen specifieke aanbevelingen over GLP-1 receptoragonisten bij ouderen, in functie van de diabetesduur, bij diabetici met een comorbiditeit, of bij obese personen.



3.3.2. Wat zegt de deskundige? (Mathieu 2016, Nobels 2016, Goderis 2016)

3.3.2.1. Mathieu

In België is de terugbetaling voorzien in patiënten met type 2-diabetes met onvoldoende controle van de glycemie onder metformine en sulfonyleurea, evenals onder therapie met basale insuline.

In het algoritme van ADA-EASD stelt men dat de GLP-1 receptoragonisten kunnen gekozen worden in patiënten met metformine monotherapie wanneer het HbA_{1c} na 3 maanden >7% is (2^e lijn), in patiënten waar een therapie met om het even welke combinatie van metformine met niet-incretine gebaseerde glucoseverlagende middelen onvoldoende is om het HbA_{1c} <7% te houden (combinatie metformine + sulfonyleureum, metformine + thiazolidinedione, metformine + SGLT2-inhibitor, metformine + basale insuline) (3^e lijn) en finaal wanneer basale insuline onvoldoende is als alternatief voor toevoeging van bolusinsuline (4^e lijn) (Inzucchi 2015c). Een updating van dit algoritme is momenteel gaande.

3.3.2.2. Nobels

Welke overwegingen spelen mee in de keuze voor een GLP-1 receptoragonist? Omdat de meeste patiënten orale medicatie verkiezen boven injecties komen de GLP-1 receptoragonisten in de praktijk doorgaans ter sprake als de diabetes niet meer onder controle raakt met orale antidiabetica. Op dat moment heeft men keuze tussen injecties met GLP-1 receptoragonist of met insuline. GLP-1 receptoragonisten hebben heel wat voordelen t.o.v. insuline. Ze hebben voor een zelfde effect op HbA_{1c} betere effecten op het gewicht en minder kans op hypoglycemie. Sommige producten hoeven slechts één keer per week ingespoten te worden. Ze vergen geen optitratie op geleide van glycemie. Ze vergen slechts beperkte glycemie zelfcontrole, vooral om (bij combinatie met sulfonyleurea) de dosis van de sulfonyleurea te kunnen aanpassen om hypoglycemie te voorkomen. GLP-1 receptoragonisten zijn duurder dan één injectie traagwerkende insuline, maar het verschil wordt minder groot als je in rekening brengt dat met insuline meer opvolging door de arts (dosistitratie) nodig is, meer educatie/coaching, intensievere zelfcontrole, en vaker dagelijks een thuisverpleegkundige moet ingeschakeld worden.

Extra argumenten om voor een GLP-1 receptoragonist te kiezen zijn morbide obesitas en het uitoefenen van een beroep waarbij hypoglycemie tot gevaarlijke situaties kan leiden (chauffeur, piloot, hoogtewerker, chirurg, politie, ...). Patiënten met morbide obesitas hebben doorgaans belangrijke insuline-resistentie. Zij kunnen bij gebruik van insuline in een vicieuze cirkel raken van toenemende resistentie door gewichtstoename bij verhogen van de insulinedosis.

Insulinetherapie verdient de voorkeur in de volgende situaties:

- bij patiënten met maagdarmlast en/of gekende diabetische gastroparese, gezien de GLP-1 receptoragonist vertraging van de maaglediging geven en frequente maagdarneveneffecten
- bij patiënten met nierinsufficiëntie (eGFR < 30 mL/minuut)
- bij fragiele oudere patiënten, omdat je bij hen geen misselijkheid en eetlustremming wil induceren
- bij zeer hoge glycemie, met katabole verschijnselen (vermagering). In dat geval dient insuline toegediend te worden om de glucotoxiciteit te doorbreken en dient bekeken te worden of de diagnose type 2-diabetes wel klopt (of het niet om type 1 diabetes gaat). Bij hoge HbA_{1c} zonder katabole verschijnselen kunnen GLP-1 receptoragonisten een mooie daling van HbA_{1c} geven en blijven ze dus het overwegen waard.

Het afwegen van de voor- en nadelen is niet altijd makkelijk. Via het zorgtraject diabetes kan de endocrinoloog de huisarts bij deze keuze bijstaan.



In sommige situaties kan het nuttig zijn om GLP-1 receptoragonisten sneller in te schakelen, in bi- of zelfs monotherapie.

- Bij relatieve contra-indicatie voor sulfonyleurea, kan een combinatie van metformine met een GLP-1 receptoragonist een zeer goede keuze zijn, bijv.
 - o bij het uitoefenen van een beroep waarbij hypoglycemie tot gevaarlijke situaties kan leiden willen we hypoglycemie door sulfonyleurea (en insuline) vermijden,
 - o bij morbid obese patiënten willen we gewichtstoename door sulfonyleurea (en insuline) vermijden. Bijv. bij een patiënt met type 2-diabetes, waarbij bariatrische chirurgie wordt overwogen om de diabetes in remissie te brengen, kan het nuttig zijn om eerst conservatieve therapie met metformine en een GLP-1 receptoragonist te proberen, gezien dit bij sommige 'responders' uitgesproken gewichtsdeling kan geven (Diamant 2010).
- Bij patiënten die er niet in slagen om hun orale medicatie te nemen (bijv. door cognitieve stoornissen), kan 1 spuit GLP-1 receptoragonist per week (eventueel toegediend door een thuisverpleegkundige) een oplossing bieden. In dat geval zou de GLP-1 receptoragonist dus in monotherapie gebruikt worden.

In deze situaties voorzien de huidige Belgische terugbetalingscriteria geen vergoeding.

3.3.2.3. Goderis

Contra-indicaties

- GLP-1 receptoragonisten zijn tegenaangewezen bij type 1 diabetespatiënten en bij een voorgeschiedenis van pancreatitis.
- Exenatide (2x/dag en 1/week) en lixisenatide mogen niet gebruikt worden bij
 - o nierinsufficiëntie (eGFR <30 mL/minuut)
 - o ernstige gastro-intestinale aandoeningen (bijv. gastroparesie)
- Liraglutide, albiglutide, dulaglutide, en exenatide 1x/week zijn tegenaangewezen bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van medullaire schildklierkanker of bij endocriene neoplasma.
- Liraglutide, albiglutide, en dulaglutide moeten met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met chronisch nierlijden.

In een review (Giorda 2014) waarschuwen de auteurs dat het "iets ruimere feitenmateriaal voor liraglutide in vergelijking met exenatide of lixisenatide niet voldoende is ter ondersteuning van het gebruik ervan in ernstige nierfunctiestoornis." Dezelfde review stelt eveneens dat er slechts zeer weinig gegevens voorhanden zijn omtrent de veiligheid van deze producten bij leverinsufficiëntie.

3.3.3. Wat besluit de jury?

In de literatuur is weinig nuttige informatie te vinden rond de ideale doelpopulatie voor GLP-1 receptoragonisten omdat de studies worden uitgevoerd op een populatie waarvoor de vooraf bepaalde subgroepen niet werden gespecificeerd en geen enkel onderzoek homogene patiëntensubgroepen heeft vastgelegd met het oog op een betere omschrijving van de doelwitpopulaties.



De deskundigen en de richtlijnen suggereren daarom dat er dient geëvolueerd te worden naar een individuele benadering in de behandeling van de diabetespatiënt type 2. (*GRADE C, zwakke aanbeveling*)

Wat wel duidelijk is, zijn de beschreven effecten en de beschreven ongewenste effecten in de studies.

De jury stelt vast dat uit de studies geen specifieke doelpopulatie te definiëren is.

Patiënten met absolute contra indicaties voor de GLP-1 receptoragonisten zijn uitgesloten.

Contra indicaties zijn de volgende:

- een voorgeschiedenis van pancreatitis.
- exenatide (2x/dag en 1/week) en lixisenatide mogen niet gebruikt worden bij
 - o nierinsufficiëntie (eGFR <30 mL/minuut)
 - o ernstige gastro-intestinale aandoeningen (bijv. gastroparese)
- liraglutide, albiglutide, dulaglutide, en exenatide 1x/week zijn tegenaangewezen bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van medullaire schildklierkanker of bij endocriene neoplasma.
- liraglutide, albiglutide en dulaglutide moeten met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met chronisch nierlijden.

3.4. Hoe moet de therapeutische doeltreffendheid van deze geneesmiddelen opgevolgd worden?

3.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De meeste richtlijnen raden aan glucose iedere 3-6 maanden te controleren, en om de medicatie aan te passen als de streefwaarde niet is bereikt (CDA 2015, ADA 2016, EASD/ADA 2015, AACE/ACE 2015).

NICE 2015 beveelt aan om GLP-1 receptoragonisten enkel verder te zetten als een daling van het HbA_{1c} met ten minste 1% (11 mmol/mol) en een gewichtsverlies van minstens 3% van het initiële lichaamsgewicht werd bereikt binnen de 6 maanden.

3.4.2. Wat zegt de deskundige?

Op de vraag van de jury hoe de medicatie moet opgevolgd worden, antwoord prof. Nobels dat dit zoals voor alle andere antidiabetica gebeurt door opvolging van HbA_{1c}. In het geval van de GLP-1 receptoragonisten ook door opvolging van gewicht: indien er geen verdere gewichtstoename is, mag de behandeling verder gezet worden.

Hij suggereert dat stoppen van de behandeling is aangewezen indien geen significante verbetering gezien wordt binnen 3 maanden.



3.4.3. Wat besluit de jury?

De jury kan de guidelines volgen in de suggestie om, zoals voor alle antidiabetica, HbA_{1c} op te volgen elke 3 maanden. (*Expert opinion, sterke aanbeveling*) Indien het HbA_{1c} reeds lang onder controle is, kan opvolging 2-3 x/jaar voldoende zijn. (*GRADE C, zwakke aanbeveling*)

De jury volgt de NICE-aanbeveling ook dat een HbA_{1c} daling van 1% na 6 maanden nastreven een goede target is. (*GRADE C, zwakke aanbeveling*)

De jury wil eraan toevoegen dat, om therapeutische inertie te vermijden, best niet wordt vastgepind op een bepaalde (combinatie)therapie als de targets niet gehaald worden gezien de talrijke mogelijkheden. (*GRADE C, zwakke aanbeveling*)



4. Wat is de plaats van de verschillende GLP-1 receptoragonisten in een rationele strategie voor de aanpak van type 2-diabetes?

4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Welke combinaties met andere antidiabetica zijn rationeel?

Twee richtlijnen geven geen voorkeur aan bepaalde combinaties met GLP-1 receptoragonisten (CDA 2013, AACE/ACE 2015).

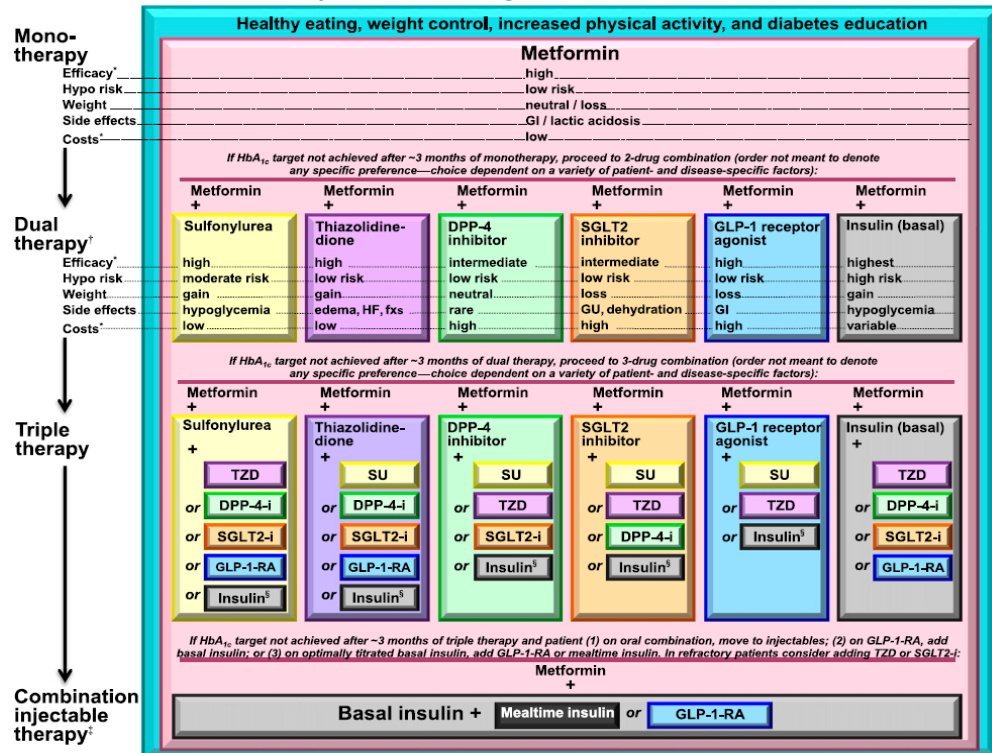
ADA 2016 en EASD/ADA 2015 bevelen aan om metformine en een GLP-1 receptoragonist te combineren met een sulfonyleureum, een thiazolidinedione of een basaal insuline. De combinatie van metformine, basale insuline en GLP-1 receptoragonisten wordt ook aanbevolen (als een vierde stap).

Wanneer een GLP-1 receptoragonist en een basaal insuline worden gecombineerd, raadt Domus Medica 2015 aan om de behandeling met een sulfonyleureum en insuline te behouden.

NICE 2015 beveelt de combinatie metformine + sulfonyleureum + GLP-1 receptoragonist aan. De combinatie GLP-1 receptoragonist + insuline wordt enkel aanbevolen wanneer advies van een specialist en blijvende opvolging van een multidisciplinair team voorhanden zijn.

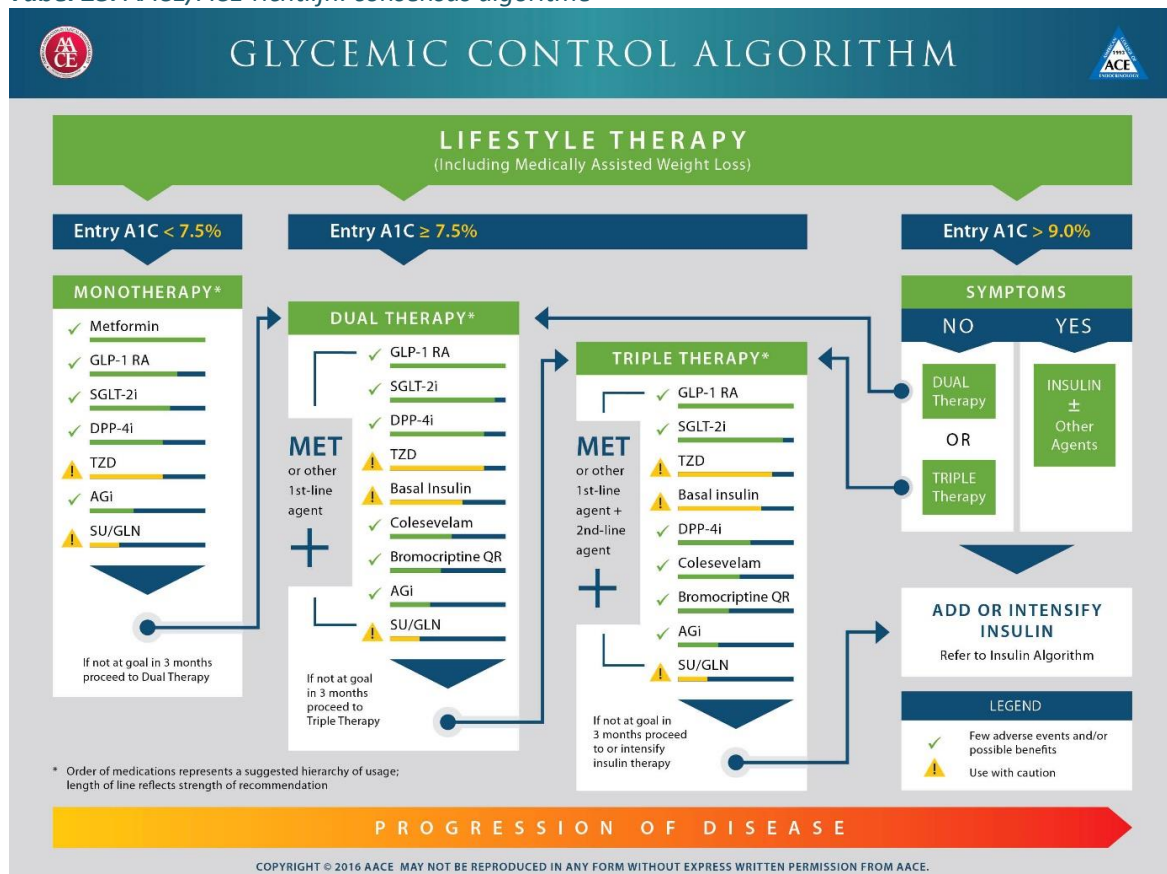
Onderstaande tabel, die ook door een aantal deskundigen aangehaald werd, komt uit de ADA/EASD-richtlijn 2015.

Tabel 22. ADA/EASD-richtlijn: consensus algoritme



Onderstaande tabel komt uit de AACE/ACE-richtlijn. De jury opteerde voor de tabel uit de richtlijn 2016, aangehaald door de deskundige, in vervanging van de tabel uit de richtlijn 2015, die in de literatuurstudie terug te vinden is.

Tabel 23. AACE/ACE-richtlijn: consensus algoritme

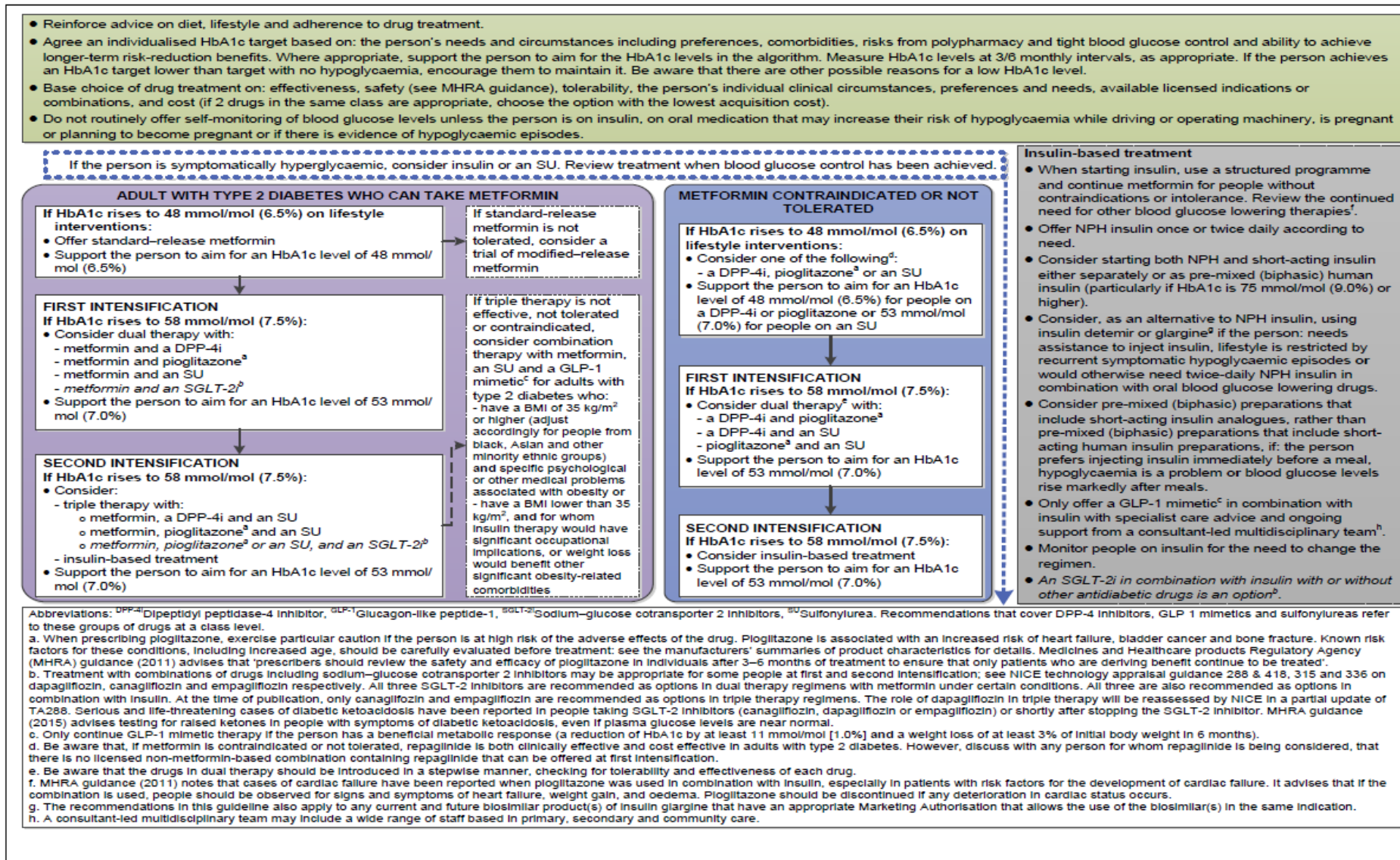


Domus Medica behandeling hyperglycemie

Behandeling hyperglycemie																															
Gezond eten, gewichtscontrole, verhoogde fysieke activiteit en diabeteseducatie																															
Monotherapie	Metformine																														
	Effectiviteit (daling HbA1c)	hoog																													
	Hypoglycemie	laag risico																													
	Gewicht	neutraal / gewichtsverlies																													
	Bijwerkingen	gastro-intestinaal / lactaatacidose																													
	Kostprijs	laag																													
<i>Indien de geïndividualiseerde HbA1c-doelstelling na zowat 3 maanden niet werd bereikt, stap dan over op een combinatie van 2 geneesmiddelen. De volgorde zoals hieronder vermeld, geeft geen specifieke voorkeur aan; behandel volgens individueel profiel.</i>																															
Combinatie van twee geneesmiddelen	Metformine +	Metformine +	Metformine +	Metformine +	Metformine +	Metformine +																									
	sulfonylurea	thiazolidinedione	DPP-4-inhibitor	SGLT2-inhibitor	GLP-1-receptor-agonist	insuline (meestal basaal)																									
	Effectiviteit (daling HbA1c)	hoog	hoog	gemiddeld	gemiddeld	hoog	hoogst																								
	Hypoglycemie	gemiddeld	laag risico	laag risico	laag risico	laag risico	hoog risico																								
	Gewicht	toename	toename	neutraal	verlies	verlies	toename																								
	Bijwerkingen	hypoglycemie	oedeem, hartfalen, fractuur	zelden	genito-urinair, dehydratie	gastro-intestinaal	hypoglycemie																								
Kostprijs	laag	laag	hoog	hoog	hoog	variabel																									
<i>Indien de geïndividualiseerde HbA1c-doelstelling na zowat 3 maanden niet werd bereikt, stap dan over op een combinatie van 3 geneesmiddelen. De volgorde zoals hieronder vermeld, geeft geen specifieke voorkeur aan; behandel volgens individueel profiel.</i>																															
Combinatie van drie geneesmiddelen	Metformine +	Metformine +	Metformine +	Metformine +	Metformine +	Metformine +																									
	sulfonylurea +	thiazolidinedione +	DPP-4-inhibitor +	SGLT2-inhibitor +	GLP-1-receptor-agonist +	insuline (meestal basaal) +																									
	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>TZD</td></tr> <tr><td>of DPP-4-inhibitor</td></tr> <tr><td>of SGLT2-inhibitor</td></tr> <tr><td>of GLP-1-RA</td></tr> <tr><td>of insuline</td></tr> </table>	TZD	of DPP-4-inhibitor	of SGLT2-inhibitor	of GLP-1-RA	of insuline	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>SU</td></tr> <tr><td>of DPP-4-inhibitor</td></tr> <tr><td>of SGLT2-inhibitor</td></tr> <tr><td>of GLP-1-RA</td></tr> <tr><td>of insuline</td></tr> </table>	SU	of DPP-4-inhibitor	of SGLT2-inhibitor	of GLP-1-RA	of insuline	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>SU</td></tr> <tr><td>of TZD</td></tr> <tr><td>of SGLT2-inhibitor</td></tr> <tr><td>of insuline</td></tr> </table>	SU	of TZD	of SGLT2-inhibitor	of insuline	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>SU</td></tr> <tr><td>of TZD</td></tr> <tr><td>of DPP-4-inhibitor</td></tr> <tr><td>of insuline</td></tr> </table>	SU	of TZD	of DPP-4-inhibitor	of insuline	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>SU</td></tr> <tr><td>of TZD</td></tr> <tr><td>of insuline</td></tr> </table>	SU	of TZD	of insuline	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>TZD</td></tr> <tr><td>of DPP-4-inhibitor</td></tr> <tr><td>of SGLT2-inhibitor</td></tr> <tr><td>of GLP-1-RA</td></tr> </table>	TZD	of DPP-4-inhibitor	of SGLT2-inhibitor	of GLP-1-RA
	TZD																														
	of DPP-4-inhibitor																														
	of SGLT2-inhibitor																														
of GLP-1-RA																															
of insuline																															
SU																															
of DPP-4-inhibitor																															
of SGLT2-inhibitor																															
of GLP-1-RA																															
of insuline																															
SU																															
of TZD																															
of SGLT2-inhibitor																															
of insuline																															
SU																															
of TZD																															
of DPP-4-inhibitor																															
of insuline																															
SU																															
of TZD																															
of insuline																															
TZD																															
of DPP-4-inhibitor																															
of SGLT2-inhibitor																															
of GLP-1-RA																															
of	of	of	of	of	of																										
of	of	of	of	of	of																										
of	of	of	of	of	of																										
of	of	of	of	of	of																										
<i>Als de HbA1c-doelstelling na zowat 3 maanden combinatietherapie niet is bereikt en de patiënt a) een orale combinatie krijgt, vervang dit door injecties; b) GLP-1-RA krijgt, voeg basaal insuline toe; of c) optimaal getitreerde insuline krijgt, voeg GLP-1-RA of maaltijdinsuline toe. Bij refractaire patiënten, overweeg TZD of SGLT2-1 toe te voegen.</i>																															
Meer complexe insulinestrategie	Metformine + basaal insuline + (maaltijdinsuline of GLP-1-receptoragonist)																														

Bron: American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;37.

Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes





4.2. Wat zegt de deskundige? (Buysschaert 2016, Mathieu 2016, Nobels 2016, Van Gaal 2016)

4.2.1. Algemeen

4.2.1.1. Nobels

De uitgevoerde literatuurstudie leert dat de GLP-1 receptoragonisten uitvoerig werden bestudeerd. De studies zijn van wisselende kwaliteit, maar tonen globaal dat GLP-1 receptoragonisten doeltreffend en veilig zijn, en zoals alle producten voor- en nadelen hebben.

- Ze geven een goede daling van HbA_{1c}.
- Ze geven geen significante hypoglycemie (in monotherapie of in combinatie met andere farmaca die geen hypoglycemie geven).
- Ze hebben een gunstig effect op het gewicht.
- Ze hebben specifieke ongewenste effecten: maagdarmklachten en lokale huidreacties. De maagdarmklachten treden meest op in het begin van de behandeling en verbeteren doorgaans nadien.
- Ze kunnen gebruikt worden bij nierinsufficiëntie (tot eGFR 30 mL/minuut)
- Ze moeten ingespoten worden, sommige producten slechts één keer per week (wat theoretisch goed is voor de therapietrouw).
- Ze vergen slechts een beperkte technische educatie van de patiënt. Omdat ze weinig kans geven op hypoglycemie (enkel in combinatie met sulfonylurea of insuline) is er geen of slechts beperkte glycemie zelfcontrole nodig,
- Ze zijn cardiovasculair veilig; zoals blijkt uit 3 studies die een neutraal (ELIXA) tot gunstig (LEADER, SUSTAIN-6) effect toonden (Pfeffer 2015, Marso 2016a, Marso 2016b).
- We hebben geen zekerheid over effecten op lange termijn (duur van veiligheidsstudies 2-4 jaar), maar er is al een behoorlijke gebruikservaring (Byetta is sinds 2005 op de markt in de USA).

GLP-1 receptoragonisten werden in alle stadia van type 2-diabetes bestudeerd. Studies versus placebo tonen dat ze effectief zijn vanaf monotherapie tot en met combinatie met basale insuline (in 1 studie met liraglutide zelfs in combinatie met 4 injecties). Deze studies tonen gunstige effecten op HbA_{1c} en gewicht en geen verhoogd risico op hypoglycemie. Studies versus actieve comparators tonen effectiviteit t.o.v. orale antidiabetica, basale insuline, menginsuline en prandiale insuline. Deze studies tonen over het algemeen klinische equivalentie wat betreft HbA_{1c} (minieme verschillen, enkel duidelijk superieur t.o.v. DPP-4-inhibitoren), ook bij gevorderde type 2-diabetes in vergelijking met insuline. Ze hebben doorgaans een beter effect op het gewicht dan de comparator (bij metformine vergelijkbaar effect) en geven doorgaans minder hypoglycemie dan sulfonylurea en insuline. Er werden geen studies uitgevoerd in combinatie met DPP-4-inhibitoren (deze werken via zelfde GLP-1 systeem zodat combineren niet logisch is) en met SGLT2-inhibitoren.

In studies worden gemiddelde effecten van farmaca vergeleken. In de praktijk kunnen er echter grote verschillen zijn van patiënt tot patiënt. De meeste studies met GLP-1 receptoragonisten geven de individuele dataspreiding niet. Wanneer ze toch wordt weergegeven ziet men dat er een kleine groep is waarbij er geen effect wordt gezien (Diamant 2010). Bij de grote groep met gunstig effect ziet men een grote variatie. Bij sommigen daalt de HbA_{1c} met 0,5%, bij anderen met 4%. Bij sommigen daalt het gewicht slechts miniem, anderen verliezen 15 kg op enkele maanden tijd. Het effect op HbA_{1c} kan deels verklaard worden door de vertrekwaarde. Hoe hoger de initiële HbA_{1c}, hoe groter het effect (een fenomeen dat men ook ziet met andere farmaca). Het effect op het gewicht kan men niet voorspellen (er is bijv. geen relatie met het initieel gewicht).



Ook met andere farmaca ziet men dergelijke individuele verschillen, niet alleen wat betreft effecten maar ook wat betreft ongewenste effecten. Er is meer onderzoek nodig naar voorspellende fenotypische en genotypische (pharmacogenomics) factoren.

4.2.1.2. Mathieu

De GLP-1 receptoragonisten hebben een prominente plaats in het algoritme van glucoseverlagende producten zoals voorgesteld door ADA-EASD en gehanteerd door vele wetenschappelijke organen (Inzucchi 2015c). De doeltreffendheid van deze middelen overtreft glucoseverlaging (HbA_{1c}-dalingen tussen 0,5 en 2%), want deze middelen hebben ook een gewichts-reducerend effect (tussen 0,5 en >5 kg) en een bloeddrukverlagend effect (tot 5mmHg systolisch) (Uccellatore 2015). Het risico op hypoglycemie van deze producten indien niet gecombineerd met sulfonylurea of insuline is bijzonder laag tot onbestaand en het veiligheidsprofiel beperkt zich tot gastro-intestinale last (nausea, braken), galstenen en een klein verhoogd risico op pancreatitis (Meier 2016).

4.2.2. Plaats van de GLP-1 receptoragonisten in het behandelingsalgoritme

4.2.2.1. Nobels

GLP-1 receptoragonisten worden in richtlijnen doorgaans als keuzemogelijkheid gegeven vanaf falen van monotherapie.

Type 2-diabetes is een voortschrijdende aandoening met geleidelijke achteruitgang van de bètacelfunctie. De behandeling moet stapsgewijs opgedreven worden. Doorgaans blijft men in richtlijnen lang bij oude behandelingen, maar de GLP-1 receptoragonisten hebben snel een prominente plaats veroverd in de stappenplannen van de richtlijnen (Tabel 39). De AACE/ACE richtlijn zet de GLP-1 receptoragonisten tussen de keuzemogelijkheden van stap 1. De meeste andere richtlijnen geven ze als optie vanaf stap 2 (dus in bitherapie, na falen van metformine).



Tabel 39. Samenvatting van de eerstekeuze-geneesmiddelen voor elke stap van de diabetesbehandeling (Aangepast naar tabel 38 van het systematisch literatuuroverzicht zie punt 3.2.1.1.)

	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 sulfonylurea (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)	

In groen de stappen waarbij een GLP-1 receptoragonist een mogelijke keuze is volgens de betrokken richtlijn. De Belgische richtlijn van Domus Medica werd groen gemarkeerd vanaf bitherapie, omdat ze GLP-1 receptoragonisten als mogelijke stap in bitherapie aangeeft, maar niet als aanbeveling weerhouden heeft omdat dit niet terugbetaald wordt in België.

De prominente plaats van GLP-1 receptoragonisten (en van andere nieuwe klassen zoals de DPP-4-inhibitoren en SGLT2-inhibitoren) in de richtlijnen is ook te wijten aan nadelen van de 'oude' behandelingen.

Metformine blijft een goede keuze. Het is goedkoop en er is reeds lang ervaring mee. Het is effectief, geeft geen hypoglycemie en heeft een neutraal effect op het gewicht. De UKPDS-studie toonde een gunstig effect op micro- en macrovasculaire complicaties (maar de kwaliteit van deze studie voldoet niet aan de huidige standaarden van RCT's) (UKPDS Group 1998a). Metformine geeft geen versnelling van de uitblussing van de bètacellen (Kahn 2006). Omdat het geen hypoglycemie induceert kan het gebruikt worden zonder glycemie zelfcontrole. Metformine geeft regelmatig gastro-intestinale



nevenwerkingen (zelfde grootteorde als met GLP-1 receptoragonisten in vergelijkende studies). Het mag niet gebruikt worden bij ernstige nierinsufficiëntie (eGFR <30 mL/minuut).

Sulfonylurea (= hypoglycemiërende sulfamiden) zijn goedkoop en er is reeds lang ervaring mee. Ze geven continue stimulatie van de endogene insulinesecretie. Gliniden werken via dezelfde sulfonylureumreceptor op de bètacellen en kunnen als analoog worden beschouwd. De UKPDS-studie toonde een gunstig effect op microvasculaire complicaties, niet op macrovasculaire complicaties (UKPDS Group 1998b). Nadelen van sulfonylurea zijn het risico op hypoglycemie (vooral uitgesproken bij oudere generatie producten zoals glibenclamide), gewichtstoename en mogelijk snellere achteruitgang van de bètacelwerking (Kahn 2006). Bij sommige producten is er mogelijk een ongunstig effect bij acute cardiale ischemie (Gribble 2003, Schramm 2011). Omdat sulfonylurea hypoglycemie kunnen veroorzaken, zijn voorzichtige dosistitratie en educatie aangewezen. In principe is glycemie zelfcontrole nodig om de dosis voldoende af te stellen. In de praktijk worden ze vaak zonder zelfcontrole gebruikt (die trouwens niet terugbetaald wordt in die indicatie), waarbij de dosis vaak niet voldoende wordt opgedreven. Het risico op hypoglycemie is hoger bij nierinsufficiëntie.

Glitazones (= thiazolidinediones) hebben het voordeel geen hypoglycemie te veroorzaken. Ze hebben echter veel nadelen: gewichtstoename, verhoogd risico op botfracturen en op hartfalen (door vochtretentie) en mogelijk ongunstig cardiovasculair effect met rosiglitazone (niet bevestigd) (Scherthaner 2013). Daarom is hun plaats bij de behandeling van type 2-diabetes beperkt.

Ook insuline heeft nadelen. Het moet ingespoten worden, geeft hypoglycemie, vergt zorgvuldig aftitreren en dus uitgebreide educatie. Het belangrijkste voordeel van insuline is dat je veel meer mogelijkheden hebt om de dosis op te drijven dan met andere glycemieverlagende medicatie. Dit is echter niet steeds efficiënt bij zeer obese insuline resistente patiënten. Er ontstaat bij hen vaak een vicieuze cirkel, waarbij opdrijven van insuline tijdelijke glycemieverbetering geeft, maar ook gewichtstoename, met toename van insuline resistentie en verslechtering van de glycemieregeling. We weten niet of verder opdrijven van de insulinedosissen bij dergelijke patiënten niet meer kwaad dan goed doet (Nolan 2015).

Studies met intensieve behandeling van gevorderde type 2-diabetes met de 'oude' producten toonden geen gunstig cardiovasculair effect (Skyler 2009). Verschillende cardiovasculaire veiligheidsstudies met de 'nieuwe' producten in vergelijkbare hoog-risico populaties vielen daarentegen wel gunstig uit (EMPA-REG met de SGLT2-inhibitor empagliflozine en LEADER en SUSTAIN-6 resp. met de GLP-1 receptoragonisten liraglutide en semaglutide) (Zinman 2015, Marso 2016a, Marso 2016b). Omdat in de controlegroepen van deze cardiovasculaire veiligheidsstudies vooral 'oude' glycemieverlagende producten werden gebruikt, kan men niet met zekerheid stellen of de effecten te wijten zijn aan een gunstig effect van de nieuwe producten of aan een ongunstig effect van de oude.

Om al deze redenen kiest men er in richtlijnen voor om de 'nieuwe' producten een plaats te geven naast de 'oude' waarbij de voor- en nadelen afgewogen worden bij het bepalen van de individuele keuze.

Welke overwegingen spelen mee in de keuze voor een GLP-1 receptoragonist?

Omdat de meeste patiënten orale medicatie verkiezen boven injecties komen de GLP-1 receptoragonisten in de praktijk doorgaans ter sprake als de diabetes niet meer onder controle raakt met orale antidiabetica. Op dat moment heeft men keuze tussen injecties met GLP-1 receptoragonisten of met insuline. GLP-1 receptoragonisten hebben heel wat voordelen t.o.v. insuline. Ze hebben voor een zelfde effect op HbA_{1c} betere effecten op het gewicht en minder kans op hypoglycemie. Sommige producten hoeven slechts één keer per week ingespoten te worden. Ze vergen geen optitratie op geleide van glycemie. Ze vergen slechts beperkte glycemie zelfcontrole,



vooral om (bij combinatie met sulfonylurea) de dosis van de sulfonylurea te kunnen aanpassen om hypoglycemie te voorkomen. GLP-1 receptoragonisten zijn duurder dan één injectie traagwerkende insuline, maar het verschil wordt minder groot als je in rekening brengt dat met insuline meer opvolging door de arts (dosistitratie) nodig is, meer educatie/coaching, intensievere zelfcontrole, en vaker dagelijks een thuisverpleegkundige moet ingeschakeld worden.

Dus op basis van deze afwegingen wordt meer en meer gekozen voor GLP-1 receptoragonisten en wordt insulinetherapie vaak uitgesteld tot een volgende stap.

Extra argumenten om voor een GLP-1 receptoragonist te kiezen zijn morbide obesitas en het uitoefenen van een beroep waarbij hypoglycemie tot gevaarlijke situaties kan leiden (chauffeur, piloot, hoogtewerker, chirurg, politie, ...). Patiënten met morbide obesitas hebben doorgaans belangrijke insuline resistentie. Zij kunnen bij gebruik van insuline in een vicieuze cirkel raken van toenemende resistentie door gewichtstoename bij verhogen van de insulinedosis.

Insulinetherapie verdient de voorkeur in de volgende situaties:

- bij patiënten met maagdarmlast en/of gekende diabetische gastroparese, gezien de GLP-1 receptoragonisten vertraging van de maaglediging geven en frequente maagdarneveneffecten
- bij patiënten met nierinsufficiëntie (eGFR < 30 mL/minuut)
- bij fragiele oudere patiënten, omdat je bij hen geen misselijkheid en eetlustremming wil induceren
- bij zeer hoge glycemie, met katabole verschijnselen (vermagering). In dat geval moet insuline toegediend worden om de glucotoxiciteit te doorbreken en moet bekeken worden of de diagnose type 2-diabetes wel klopt (of het niet om type 1-diabetes gaat). Bij hoge HbA_{1c} zonder katabole verschijnselen kunnen GLP-1 receptoragonisten een mooie daling van HbA_{1c} geven en blijven ze dus het overwegen waard.

Het afwegen van de voor- en nadelen is niet altijd makkelijk. Via het zorgtraject diabetes kan de endocrinoloog de huisarts bij deze keuze bijstaan.

In sommige situaties kan het nuttig zijn om GLP-1 receptoragonisten sneller in te schakelen, in bi- of zelfs monotherapie.

- Bij relatieve contra-indicatie voor sulfonylurea, kan een combinatie van metformine met een GLP-1 receptoragonist een zeer goede keuze zijn, bijv.
 - o bij het uitoefenen van een beroep waarbij hypoglycemie tot gevaarlijke situaties kan leiden willen we hypoglycemie door sulfonylurea (en insuline) vermijden,
 - o bij morbid obese patiënten willen we gewichtstoename door sulfonylurea (en insuline) vermijden. Bijv. bij een patiënt met type 2-diabetes, waarbij bariatrische chirurgie wordt overwogen om de diabetes in remissie te brengen, kan het nuttig zijn om eerst conservatieve therapie met metformine en een GLP-1 receptoragonist te proberen, gezien dit bij sommige 'responders' uitgesproken gewichtsdeling kan geven (Diamant 2010).
- Bij patiënten die er niet in slagen om hun orale medicatie te nemen (bijv. door cognitieve stoornissen), kan 1 spuit GLP-1 receptoragonist per week (eventueel toegediend door een thuisverpleegkundige) een oplossing bieden. In dat geval zou de GLP-1 receptoragonist dus in monotherapie gebruikt worden.

In deze situaties voorzien de huidige Belgische terugbetalingscriteria geen vergoeding.

4.2.2.2. Mathieu

In het algoritme van ADA-EASD stelt men dat de GLP-1 receptoragonisten kunnen gekozen worden in patiënten met metformine monotherapie wanneer het HbA_{1c} na 3 maanden >7% is (2^e lijn), in



patiënten waar een therapie met om het even welke combinatie van metformine met niet-incretine gebaseerde glucoseverlagende middelen onvoldoende is om het HbA_{1c} <7% te houden (combinatie metformine + sulfonyleureum, metformine + thiazolidinedione, metformine + SGLT2-inhibitor, metformine + basale insuline) (3^e lijn) en finaal wanneer basale insuline onvoldoende is als alternatief voor toevoeging van bolusinsuline (4^e lijn) (Inzucchi 2015c). Een updating van dit algoritme is momenteel gaande.

Toekomst:

Met de toenemende informatie over efficiëntie en veiligheid van de GLP-1 receptoragonisten nemen ook de toepassingen in type 2-diabetes toe. Zo heeft men ondertussen studies die deze producten in mensen met sterk beperkte nierfunctie ook als veilig aanzien en weet men dat toevoegen van deze producten aan mensen met lang-bestaande type 2-diabetes, behandeld met multi-pele dagelijkse injecties, resulteert in een betere glycemiecontrole, gewichtsverlies en een reductie en zelfs mogelijkheid tot stoppen van de bolus insuline (Davies 2016).

4.2.2.3. Buysschaert

4.2.2.3.1. Kostprijs

Tabel 40. GLP-1 receptoragonisten

Terugbetalingsvoorwaarden bij falen (HbA _{1c} hoger dan 7,5%) en publieksprijs				
	metf + sulf	metf + glitazon	Basaal insuline (met of zonder orale hypoglycemiserende stoffen)	Prijs* (€)
Exenatide (Byetta®)	+	-	+	105
Lixisenatide (Lyxumia®)	+	-	+	88 (28 doses)
Liraglutide (Victoza®)	+	+	-	106
Exenatide OW (Bydureon®)	+	-	-	98
Albiglutide (Eperzan®)	+	-	+	98
Dulaglutide (Trulicity®)	+	+	-	112

*behandeling voor een maand bij de gebruikelijke aanbevolen dosis

4.2.2.3.2. Beschikbaarheid in België

Tabel 41. Inventaris van de beschikbare GLP-1 receptoragonisten in België in 2016

Stofnaam	Handelsnaam	Dosering	Halfwaardetijd	Toediening (subcutaan)	Goedkeuring in Europa (VS)
Exenatide	Byetta®	5/10 µg	2,4 u	2x/dag	2006 (2005)
Lixisenatide	Lyxumia®	10/20 µg	2,7-4,3 u	1x/dag	2013
Liraglutide	Victoza®	0,6/1,2/1,8 mg	13 u	1x/dag	2009 (2010)
Exenatide (once weekly)	Bydureon®	2 mg	7-14 dagen	1x/week	2011 (2012)
Albiglutide	Eperzan®	30/50 mg	6-7 dagen	1x/week	2014 (2014)
Dulaglutide	Trulicity®	0,75/1,5 mg	4,7 dagen	1x/week	2014 (2014)



4.2.2.4. Van Gaal

Noodzaak aanpassing bij nierinsufficiëntie

Nierlijden: exenatide wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden en er is dan ook voorzichtigheid geboden bij een creatinineklaring tussen 30 en 50 mL/minuut, de andere GLP-1 receptoragonisten (zie onderstaande tabel 42) worden meestal gedegradeerd in de perifere circulatie, de lever en de nier. Bijgevoegde Tabel geeft aan tot welke waarden voor e-GFR de GLP-1 receptoragonisten mogen gehanteerd blijven. Uit deze Tabel blijkt dat de meeste agonisten veilig kunnen gehanteerd worden tot 30 mL/minuut omzichtigheid te hanteren beneden 30 mL/minuut, mits blijvende strikte follow-up van de nierfunctie.

Tabel 42

Agent	Metabolites	Elimination	eGFR (mL/min/1.73m ²)			
			>60	60-30	<30	<15
Exenatide BID ²	Filtered ^a	Mostly urine	✓	?*	x	x
Exenatide OW ³	Filtered	Mostly urine	✓	x	x	x
Lixisenatide ⁴	Degraded	Mostly urine	✓	✓ [†]	x	x
Liraglutide ^{5,6}	Degraded ^b	Partly urine	✓	✓	x/✓ [†]	x/✓ [†]
Albiglutide ⁷	Degraded	Urine	✓	✓	✓ [†]	✓ [†]
Dulaglutide ⁸	Degraded	Urine	✓	✓	✓ [†]	✓ [†]

4.3. Wat besluit de jury?

4.3.1. Algemeen

- De jury kan zich vinden in het advies van de deskundigen en stelt dat de uitgevoerde literatuurstudie waarbij de GLP-1 receptoragonisten werden bestudeerd van wisselende kwaliteit zijn, maar dat ze globaal aantonen dat ze doeltreffend en veilig zijn, en zoals alle producten voor- en nadelen hebben.
- De GLP-1 receptoragonisten hebben zowel in monotherapie als in combinatietherapie met de verschillende andere hypoglycemiërende farmaca een gunstig effect op het HbA_{1c} versus placebo.
- Het effect op het HbA_{1c} is daarbij gelijkwaardig aan het effect van metformin, sulfonylurea, pioglitazon, basale insuline en premix insuline. Er is een beperkte superieure daling van het HbA_{1c} vastgesteld ten opzichte van de DPP-4 inhibitoren. Er zijn geen vergelijkende studies met SGLT2-inhibitoren.
- De GLP-1 receptoragonisten hebben zowel in monotherapie als in combinatietherapie geen negatief effect op het gewicht. Het effect op gewicht is vergelijkbaar met dat van metformine en DPP-4-inhibitoren. Er is een superieure gewichts daling ten opzichte van sulfonylurea, pioglitazon en insuline. Ook hier zijn geen vergelijkende data met SGLT2-inhibitoren.
- Het is niet duidelijk of de beperkte gewichts daling en/of het vermijden van gewichtstoename bij het voorschrijven van een alternatief antidiabeticum, ook een effect heeft op harde eindpunten zoals reductie van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.
- De GLP-1 receptoragonisten hebben zowel in monotherapie als in combinatietherapie een beperkt bloeddrukdalend effect. (1-3 mmHg systolische). Ook hier is het niet duidelijk of dit bijdraagt tot een daling van het cardiovasculaire risico.
- Het risico op ernstige hypoglycemie is lager bij de GLP-1 receptoragonisten dan bij sulfonylurea en insuline. De incidentie van ernstige hypoglycemieën is vergelijkbaar met deze bij gebruik van



metformine, DPP-4-inhibitoren en pioglitazones in vergelijkende studies. Het risico op ernstige hypoglycemie neemt toe bij combinatietherapie met sulfonylurea en insuline.

- Contra-indicaties voor GLP-1 receptoragonisten zijn:
 - een voorgeschiedenis van pancreatitis.
 - exenatide (2x/dag en 1/week) en lixisenatide mogen niet gebruikt worden bij
 - nierinsufficiëntie (eGFR <30 mL/minuut)
 - ernstige gastro-intestinale aandoeningen (bijv. gastroparese)
 - liraglutide, albiglutide, dulaglutide en exenatide 1x/week zijn tegenaangewezen bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van medullaire schildklierkanker of bij endocriene neoplasma.
 - liraglutide, albiglutide en dulaglutide moeten met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met chronisch nierlijden.

4.3.2. Plaats van de GLP-1 receptoragonisten in het behandelingsalgoritme

4.3.2.1. Monotherapie

- Metformin blijft ondanks het feit dat er weinig hard bewijs is omtrent zijn cardiovasculaire superioriteit nog steeds eerste keuze bij het aanvangen van een medicamenteuze therapie van type 2-diabetes. (*GRADE C, sterke aanbeveling*)
- GLP-1 receptoragonisten zijn efficiënt in monotherapie op reductie van HbA_{1c}. De jury besluit echter dat er momenteel onvoldoende argumenten zijn om deze producten in monotherapie naar voor te schuiven. Hoogst uitzonderlijk zouden langwerkende GLP-1 receptoragonisten overwogen kunnen worden bij patiënten die door een fysieke of psychische aandoening onvoldoende therapietrouw kunnen zijn (bijv. bepaalde NKO-problematiek, ernstige slikstoornissen, psychose,...). (*Expert opinion*)

4.3.2.2. Bitherapie

De jury volgt hier zowel literatuur als deskundigen dat er geen rationele eerste keuze combinatie is op basis van de productkenmerken.

Farmaco-economisch en volgens individuele patiëntkenmerken kan wel een keuze gemaakt worden.

- De opstart van GLP-1 receptoragonisten kan in bitherapie na metformine overwogen worden bij:
 - Patiënten met morbide obesitas (BMI >40 kg/m²) waarbij verdere gewichtstoename absoluut niet gewenst is.
 - Wanneer andere perorale antidiabetica niet kunnen door contra-indicatie, allergie of overgevoeligheid, hoog risico op ernstige hypoglycemie (langdurige insulinetherapie, GFR <60 mL/minuut, gekende diabetische neuropathie, reeds doorgemaakte ernstige hypoglycemie).
- Het behouden van GLP-1 receptoragonisten in bitherapie na opstarten in tritherapie met sulfonylurea en metformine moet mogelijk zijn wanneer het sulfonylureum kan afgebouwd worden omwille van goede metabole controle en/of het optreden van hypoglycemieën.
- Als metformine niet kan gebruikt worden omwille van contra-indicatie of intolerantie.
- Voor volgende bitherapiecombinaties met een GLP-1 receptoragonist bestaan er reserves:
 - De combinatie GLP-1 receptoragonist en DPP-4-inhibitor heeft geen zin.
 - Er is momenteel slechts beperkt wetenschappelijk bewijs i.v.m. de combinatie SGLT2-inhibitor/ GLP-1 receptoragonisten (momenteel nog geen EMA goedkeuring)



4.3.2.3. Tritherapie

- Het opstarten van GLP-1 receptoragonisten kan overwogen worden bij patiënten op bitherapie metformine/ sulfonylurea, metformine/pioglitazon en metformine/basale insuline.
- Aan twee OAD (metformine, sulfonylurea) kan met ofwel een derde oraal geneesmiddel toevoegen, ofwel een basaal insuline of een GLP-1 receptoragonist inspuiten. Een GLP-1 receptoragonist is zonder twijfel interessant bij patiënten met morbide obesitas die met insuline zouden kunnen aankomen.
- De alternatieve behandeling is de drievoudige combinatie van metformine, sulfonylureum en een DPP-4- dan wel een SGLT2-inhibitor of een combinatie van één of twee van deze middelen met basale insuline.

4.3.2.4. In combinatie met basale insuline

- Het opstarten van GLP-1 receptoragonisten kan overwogen worden bij patiënten waarvan de metabole controle onvoldoende is op tritherapie metformine/sulfonylureum/basale insuline al dan niet gecombineerd met één of meerdere perorale middelen.
- Indien een patiënt op tritherapie staat van metformine en een sulfonylureum en een GLP-1 receptoragonist, kan een basale insuline aan de behandeling worden toegevoegd indien de metabole controle van deze patiënt onvoldoende is.
- Gezien er geen indicatie is voor het gebruik van pioglitazon in combinatie met insuline, kan het toevoegen van een basale insuline niet bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd zijn met metformine/pioglitazon/GLP-1 receptoragonist
- De in de studies beproefde basale insuline is glargine. Er is een studie met de combinatie liraglutide/detemir. De combinatie met NPH als basale insuline is nog niet beproefd.

4.3.2.5. Associatie bij patiënten met basaal bolus of premix insulines

- Er is momenteel slechts beperkte wetenschappelijke evidentie (enkel voor liraglutide) dat associatie van een GLP-1 receptoragonist zou overwogen kunnen worden bij patiënten op basaal bolus en/of premix insuliner therapie, zeker bij morbide obesitas, met als doel het snelwerkend insuline terug te kunnen stoppen of afbouwen.
- Echter de associatie van een GLP-1 receptoragonist aan premix- of bolusinsuline is nog niet goedgekeurd door het EMA.

4.3.2.6. Opmerkingen van de jury rond het therapeutisch algoritme

- Type 2-diabetes is een complexe aandoening, gekenmerkt door een pathogenese die veel ingewikkelder is dan wat vroeger in het klassieke model insuline resistentie/ bèta-celfalen werd gedacht. Centraal staat echter, meer dan wat vroeger werd gedacht, de progressieve achteruitgang van de bèta-celactiviteit waardoor progressieve achteruitgang van de metabole controle en meestal de noodzaak tot progressieve intensificatie van de behandeling.



- Maatregelen op het vlak van voedingshygiëne zijn essentieel in het kader van diabetescontrole, maar ook in het kader van de preventie van cardiovasculaire aandoeningen in het algemeen: deze maatregelen moeten bij elke consultatie besproken worden.
- Intensificatie van de behandeling moet gebeuren wanneer de patiënt zijn individuele streefwaarde niet bereikt of erin slaagt ze te behouden na 3 maand.
- De individuele keuze tussen de verschillende farmaca is gebaseerd op de eigenschappen van de patiënt (zie het antwoord op vraag 2) en de aanwezigheid van eventuele comorbiditeiten wanneer andere perorale antidiabetica niet kunnen door contra-indicatie, allergie of overgevoeligheid, hoog risico op ernstige hypoglycemie (langdurige insulinetherapie, GFR <60 mL/minuut, gekende diabetische neuropathie, reeds doorgemaakte ernstige hypoglycemie).

4.3.2.7. Bijkomende opmerkingen van de jury

- Er is een grote heterogeniteit in de individuele reactie van patiënten op medicatie. In het algemeen, is het reducerend effect op het HbA_{1c} het grootst bij hoge start HbA_{1c}. Dit wordt overigens bij alle antidiabetica vastgesteld. De gewichtsdaling is ook zeer sterk afhankelijk van persoon tot persoon en er zijn geen duidelijke voorspellende factoren. Er is geen correlatie tussen de gewichtsdaling en het effect op het HbA_{1c}.
- De wetenschappelijke kennis omtrent de GLP-1 receptoragonisten is momenteel nog volop in ontwikkeling. De mogelijkheden tot gebruik van bepaalde GLP-1 receptoragonisten moeten aangepast worden in functie van deze evoluerende kennis en de indicaties zoals bepaald door EMA.
- Aanbevelingen voor de behandeling van type 2-diabetes moeten rekening houden met de budgettaire mogelijkheden van de Belgische ziekteverzekering. Hierbij moet rekening worden gehouden met zowel directe kosten (farmaca op zich) als de indirecte kosten zoals educatie, opname voor het opstarten van insulinetherapie of hypoglycemie, de kost van frequente zelfcontrole, ziekteverzuim door hypoglycemie, levenskwaliteit etc.
- Ook de industrie moet aangespoord worden de prijzen onder controle te houden om een breed gebruik van de nieuwe middelen in de steeds uitbreidende indicaties mogelijk te maken en te houden.

Bibliografie

Geselecteerde richtlijnen

Abbreviation	Guideline
AACE/ACE 2015 (Handelsman 2015)	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 (American Diabetes Association 2016)	American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016
CDA 2013 (Committee CDACPGE 2013)	Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada - 2013
Domus Medica 2015 (Koeck 2015)	Domus Medica -Diabetes mellitus type 2. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. 2015.
EASD/ADA 2015 (Inzucchi 2015a)	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 (ESC/EASD 2013)	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 (NICE 2015)	Type 2 diabetes in adults: management. Clinical guideline update (NG28). 2015.
ERBP 2015 (ERBP 2015)	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.

Referenties

(Abdul-ghani 2015) 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.

(Ahmann 2015) 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.



(Ahren 2013) 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.

(Ahren 2014) 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.

(Alves 2012) 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.

(American Diabetes Association 2016) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 2016.

(Apovian 2010) 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.

(Bergenstal 2009) 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.

(Bergenstal 2010) 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.

(Blevins 2011) 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.

(Blonde 2015) Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrbach 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.

(Bolen 2016) 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.

(Bolli 2014) 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.



(Buse 2004) 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.

(Buse 2009) 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.

(Buse 2011) 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.

(Buse 2011b) Buse, J., Garber, A., Rosenstock, J., Schmidt, W., Brett, J., Videbæk, N. et al. Liraglutide treatment is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycemic response or increased frequency of adverse events: results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trials. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2011,96: 1695–1702.

(Buse 2013) 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.

(Buysschaert 2016) Buysschaert M. Les agonistes du GLP-1 disponibles en Belgique : Ce qui les rassemble, ce qui les différencie. Consensusvergadering RIZIV 17 november 2016

(Cefalu 2015) Cefalu WT, Bray GA, Home PD, et al. Advances in the science, treatment, and prevention of the disease of obesity: reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2015; 38(8): 1567-82.

(Chamberlain 2016) Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, Jr., Neuman A. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association standards of medical care in diabetes. *Ann Intern Med* 2016; 164(8): 542-52.

(Charbonnel 2013) 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.

(Chevalier 2009) Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8:88.

(Chew 2010) Chew EY et al, *N Engl J Med* 2010;363:233-44

(Colberg 2010) Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010; 33(12): e147-67.

(Colin 2016) Colin I. Efficacité des agonistes du récepteur du GLP-1 (GLP-1Ras). Consensusvergadering RIZIV 17 november 2016



(Committee CDACPGE 2013) 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.

(D'Alessio 2015) 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.

(Davies 2009) 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.

(Davies 2013) 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.

(Davies 2015) 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.

(Davies 2016) 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.

(DCCT 1988) The DCCT Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 1988;11:567-573

(DeFronzo 2005) 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.

(Derosa 2010) 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.

(Derosa 2011) 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.

(Descamps 2014) Descamps OS, Rietzschel ER, Langlois M, et al. Qu'apportent les nouvelles recommandations américaines sur la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire ? Comparaison avec les recommandations européennes et belges Louv Med 2014; 133(1): 26-35.

(Diamant 2010) 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.



(Diamant 2012) 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.

(Diamant 2014) 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.

(Diamant 2014b) 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.

(Driessen 2015) 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.

(Drucker 2008) 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.

(Dungan 2014) 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.

(Dungan 2016) Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, Pintilei E, Fahrbach 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.

(Elashoff 2011) Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141(1):150-156.

(ERBP 2015) 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.

(ESC/EASD 2013) 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.

(Esposito 2014) Esposito K, Giugliano D. Mediterranean diet and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30 Suppl 1: 34-40.

(Ferrannini 2012) Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012; 380(9841): 601-10.



- (Fox 2015) Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38(9): 1777-803.
- (Gaede 2003) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2003; 348(5): 383-93.
- (Gaede 2008) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(6): 580-91.
- (Gallwitz 2011) 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.
- (Gallwitz 2012) 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.
- (Garber 2009) 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.
- (Garber 2011) 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.
- (Garber 2016) Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2016 Executive Summary. *Endocr Pract* 2016; 22(1): 84-113.
- (Ginsberg 2010) Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1563-74.
- (Giorda 2014) Giorda CB, Nada E, Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. *Endocrine* 2014; 46(3):406-419.
- (Giorgino 2015) 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.

(Goderis 2015) Goderis G, Van Casteren V, Declercq E, et al. Care trajectories are associated with quality improvement in the treatment of patients with uncontrolled type 2 diabetes: A registry based cohort study. *Prim Care Diabetes* 2015.

(Goderis 2016) Goderis G. Het veiligheidsprofiel van Glucagon-Like Polypeptide Receptor Agonisten (GLP-1 agonisten). Consensusvergadering RIZIV 17 november 2016

(Gregg 2014) Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014; 370(16): 1514-23.

(Gribble 2003) Gribble F, Reimann F. Differential selectivity of insulin secretagogues: mechanisms, clinical implications, and drug interactions. *Journal of Diabetes and its Complications* 2003;17:11-5.

(Guyatt 2011) 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.

(Handelsman 2015) 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.

(Heine 2005) Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel 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.

(Home 2015) 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.

(Htoo 2016) 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.

(Inzucchi 2012) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55(6): 1577-96.

(Inzucchi 2015a) 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.

(Inzucchi 2015b) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American



Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58(3): 429-42.

(Inzucchi 2015c) Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes *Diabetes Care*. 2015 Aug;38(8):e128-9

(Ismail-Beigi 2011) Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Annals of Internal Medicine* 2011;154:554-559.

(Kahn 2006) Kahn S, Haffner S, Heise M, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-2443.

(Kalra 2016) Kalra S, Baruah MP, Sahay RK et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future. *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20; 254-267

(Karagiannis 2015) 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.

(Kendall 2005) 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.

(Khazrai 2015) Khazrai YM, Buzzetti R, Del Prato S, Cahn A, Raz I, Pozzilli P. The addition of E (Empowerment and Economics) to the ABCD algorithm in diabetes care. *J Diabetes Complications* 2015; 29(4): 599-606.

(Knapen 2016) 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.

(Koeck 2015) Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K. RICHTLIJN VOOR GOEDE MEDISCHE PRAKTIJKVOERING. DIABETES MELLITUS TYPE 2. Antwerpen: Domus Medica; 2015.

(Laakso 2012) Laakso M, Cederberg H. Glucose control in diabetes: which target level to aim for? *J Intern Med* 2012;272:1-12.

(Lane 2008) Lane P. Handling drop-out in longitudinal clinical trials: a comparison of the LOCF and MMRM approaches. *Pharmaceutical statistics* 2008;7:93-106.

(Leiter 2014) 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.

(Li 2014) 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.

(Li 2016) 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.

(Lind 2015) 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.

(Look 2013) Look ARG, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(2): 145-54.

(Madsbad 2015) Madsbad S: A review of head-to-head comparisons of GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2015; 18; 317-332

(Mancia 2013) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34(28): 2159-219.

(Marre 2009) 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.

(Marso 2016a) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375:311-22.

(Marso 2016b) Marso S, Bain S, Consoli A, Eliaschewitz F, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. Sustain-6 study. *N Engl J Med* 2016 Sep 15 [Epub ahead of print]

(Mathieu 2016) Mathieu C. GLP1 receptoragonisten: Samenvatting en toekomstperspectieven. Consensusvergadering RIZIV 17 november 2016

(Meier 2016) Meier JJ, Rosenstock J. Therapy: Gastrointestinal safety of incretin therapies: are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Sep 21

(Monami 2014) 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.

(Moretto 2008) 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-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical therapeutics* 2008;30:1448-60.



(Nauck 2007) 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.

(Nauck 2009) 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.

(Nauck 2013) 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.

(Nauck 2014) 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.

(Nauck 2016a) 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.

(Nauck 2016b) 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.

(NICE 2015) NICE National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. Clinical guideline update (NG 28) [guideline]2015.

(Nichols 2016) Nichols GA, Bell K, Kimes TM, O'Keeffe-Rosetti M. Medical care costs associated with long-term weight maintenance versus weight gain among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016.

(Nobels 2016) Nobels F. Plaats van de GLP-1 analogen (GLP1a) in de behandeling van type 2 diabetes. Consensusvergadering RIZIV 17 november 2016

(Nolan 2015) Nolan C, Ruderman N, Kahn S, et al. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes. *Diabetes* 2015;64:673-86.

(Perkovic 2013) Perkovic et al. *Kidney International*. 2013; 83(3):517–523

(Pfeffer 2015) 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.

(Pinget 2013) 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.



(Pratley 2010) 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.

(Pratley 2011) 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.

(Pratley 2014) 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.

(Reiner 2011) Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769-818.

(Reusch 2014) 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.

(Riddle 2013) 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.

(Riddle 2013b) 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.

(Rosenstock 2013) Rosenstock J, Raccach 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.

(Rosenstock 2014a) 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.

(Rosenstock 2014b) 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.

(Rosenstock 2016) 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.

(Ross 2015) Ross SA. A multiplicity of targets: evaluating composite endpoint studies of the GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(1): 125-35.

(Russell-Jones 2007) Russell-Jones D, Khan R. Insulin associated weight gain in diabetes-causes, effects and coping. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9:799-812.

(Russell-Jones 2009) 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.

(Russell-Jones 2012) 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.

(Ryden 2013) Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: 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). *Eur Heart J* 2013; 34(39):3035-87.

(Sackett 1996) Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72

(Scheen 2005) Scheen AJ, Van Gaal LF. Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique: plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liege* 2005; 60(5-6): 566-71.

(Scheen 2010) Scheen AJ, Bourguignon JP, Guillaume M. L'éducation thérapeutique : une solution pour vaincre l'inertie clinique et le défaut d'observance. *Rev Med Liege* 2010; 65(5-6): 250-5.

(Scheen 2012) Scheen AJ, Paquot N. Le diabète de type 2 : voyage au coeur d'une maladie complexe. *Rev Med Liege* 2012; 67(5-6): 326-31.

(Scheen 2013a) Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, Rorive M, De Flines J, Paquot N. Recommandations européennes pour la prise en charge du diabète, du pré-diabète et des maladies cardio-vasculaires. 1ère partie : Gestion du diabète et des facteurs de risque cardio-vasculaire. *Rev Med Liege* 2013; 68(11): 585-92.

(Scheen 2013b) Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: A critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2013; 39(3): 179-90.



(Scheen 2014) Scheen AJ, Van Gaal LF. Combating the dual burden : therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(11): 911-22.

(Scheen 2016a) Scheen A. Objectifs généraux et approches pour un traitement d'un adulte présentant un diabète de type 2. Consensusvergadering RIZIV 17 november 2016

(Scheen 2016b) Scheen AJ. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes : focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Res Clin Pract* 2016: in press.

(Schernthaner 2013) Schernthaner G, Currie C, Schernthaner G. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 2):S155-61.

(Schnell 2016) Schnell O, et al. Current perspectives on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Oct 1;15(1):139.

(Schramm 2011) Schramm T, Gislason G, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *European Heart Journal* 2011;32:1900-8.

(Schumi 2011) Schumi J, Wittes JT. Through the looking glass: understanding non-inferiority. *Trials* 2011;12:106.

(Siddiqui 2009) 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.

(Simo 2015) 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.

(Skyler 2009) Skyler J, Bergenstal R, Bonow R, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials. A position statement of the American diabetes association and a scientific statement of the American college of cardiology foundation and the American heart association. *Diabetes Care* 2009;32:187-92.

(Stone 2014) Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2): S1-45.

(Su 2015) 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.

(Tella 2015) Tella SH, Rendell MS. Glucagon-like polypeptide agonists in type 2 diabetes mellitus: efficacy and tolerability, a balance. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6(3):109-134.



(Trujillo 2015) Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6(1):19-28.

(Tsujiimoto 2016) Tsujimoto T, Sugiyama T, Noda M, Kajio H. Intensive glycemic T-therapy in patients with type 2 diabetes on beta-blockers. *Diabetes Care* 2016; 39(10): 1818-26.

(Uccellatore 2015) Uccellatore A et al. Comparison Review of Short-Acting and Long-Acting Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Diabetes Ther.* 2015 Sep;6(3):239-56.

(UKPDS Group 1998a) UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.

(UKPDS Group 1998b) UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.

(Umpierrez 2014) 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.

(Van de Castele 2016) Van de Castele M. Cijfers over de terugbetaling van GLP-1 receptoragonisten in de ambulante zorg. Consensusvergadering RIZIV 17 november 2016

(Van Gaal 2016) Van Gaal L. Het rationeel gebruik van de GLP1 receptor agonisten bij type 2 diabetes. Geïndividualiseerde doelen van een glycemie verlagende behandeling in type 2 diabetes. Consensusvergadering RIZIV 17 november 2016

(Wang 2016) 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.

(Weinstock 2015) 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.

(Weissman 2014) 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.

(Wiens 2013) Wiens BL, Rosenkranz GK. Missing Data in Noninferiority Trials. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2013;5:383-93.

(Wysham 2014) 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.

(Zinman 2015) Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *Empa-Reg study. N Engl J Med* 2015;373:2117-28.