INAMI

Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Réunion de consensus – 17 novembre 2016

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

Rapport du jury

Texte complet (version longue)

Promoteur

Madame M. DE BLOCK, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président: M. VERMEYLEN
Vice-président: G. HANS
Secrétaire: H. BEYERS
Membres: 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.

Comité d'organisation

Président : GUY HANS
Secrétaire : HERMAN BEYERS (INAMI)
Experts : CHANTAL MATHIEU, MARTIN BUYSSCHAERT
Représentant du groupe bibliographique : BÉRENGÈRE COUNESON, GRIET GOESAERT, NATASJA MORTIER
Président du jury : IVAN LEUNCKENS
Membres CEM : FRANCIS HELLER, KRIS VAN HAECHT
INAMI: PIERRE CHEVALIER

Groupe bibliographique

Vzw Farmaka asbl (orateurs lors de la réunion de consensus : G. GOESAERT, N. MORTIER, P. VAN CROMBRUGGE, M. VANHAEVERBEEK)

Experts (orateurs)

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

Préparation pratique

H. BEYERS, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

17 novembre 2016

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

Rapport du jury
Texte complet (version longue)

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par vzw Farmaka asbl), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be : Thèmes – Qualité de soins - Médicaments - Réunions de consensus : http://www.riziv.fgov.be/fr/themes/qualite-soins/medicaments/Pages/default.aspx).
Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv.fgov.be).

Composition du jury

Représentants des médecins

Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
Thibault Richard (spécialiste) Vice-président
Jos Tits (spécialiste)
Marie-Anne van Bogaert (médecin généraliste)
Ann Verhaegen (spécialiste)
Catherine Veys (médecin généraliste)

Représentants des organismes assureurs

Bernard Debbaut
Anne Vergison

Représentants des pharmaciens

Daniel Duh
Magali Van Steenkiste

Représentants des paramédicaux

Dominique Antoine
Nadine Van Campenhout

Représentants du public

Stijn Deceukelier
Nicole Pirotte

Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

Table de matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES **1**

INTRODUCTION **3**

i.1. Méthodologie de la réunion de consensus 4
i.2. GRADE 5
i.3. Aperçu des questions 6
i.4. Définitions 7
i.5. Aperçu des spécialités 9
i.6. Remarques préliminaires du jury 10
i.7. Etude de la littérature : réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique 11
i.7.1. Guides de pratique *11*
i.7.2. Population *11*
i.7.2.1. Sous-groupe – âge 11
i.7.2.2. Sous-groupe – poids 12
i.7.2.3. Sous-groupe – haut risque cardiovasculaire 12
i.7.2.4. Sous-groupe – insuffisance rénale 12
i.7.2.5. Sous-groupe – durée du diabète 12
i.7.3. Durée des études *12*
i.7.4. Critères de jugement *13*
i.7.4.1. Efficacité 13
i.7.4.2. Sécurité 13
i.7.4.3. Critères de jugement de sécurité rares 13
i.7.5. Problèmes méthodologiques – qualité des études *13*
i.7.6. GRADE *14*
i.7.7. Statistiquement significatif versus cliniquement pertinent *14*
i.7.8. Précisions d'ordre méthodologique *15*
i.7.8.1. Critère de jugement primaire – critère de jugement secondaire 15
i.7.8.2. Number needed to treat / Nombre de sujets à traiter 15
i.7.8.3. Essais de non-infériorité 15
i.7.8.4. Valeurs manquantes dans un essai de non-infériorité 16
i.8. Chiffres sur le remboursement des agonistes du récepteur du GLP-1 en ambulatoire (Van de Casteele 2016) 17
i.8.1. Introduction *17*
i.8.2. Comment l'utilisation des agonistes du récepteur du GLP-1 évolue-t-elle en Belgique ? *17*
i.8.3. Comment les données sur les agonistes du récepteur du GLP-1 se rapportent-elles sur l'ensemble de la pharmacothérapie antidiabétique ? *18*
i.8.4. Combien de patients traités par un agoniste du récepteur du GLP-1 prennent de l'insuline ? *20*
i.8.5. Est-ce que les patients traités par un agoniste du récepteur du GLP-1 sont suivis dans le trajet de soins diabète de type 2? *21*

i.8.6. Où est-ce que la consommation belge de médicaments antidiabétiques se situe en Europe ? *22*

CONCLUSIONS **24**

1. Quels sont les objectifs généraux d'un traitement d'un patient adulte présentant un diabète de type 2 et quelles approches sont-elles à prendre en compte ? 24

1.1. Quels objectifs ? *24*

1.1.1. Objectifs généraux 24

1.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature? 24

1.1.2.4.2. Avis de l'expert (Scheen 2016a) 24

1.1.2. Valeurs cibles de glycémie 25

1.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? 25

1.1.2.2. Avis de l'expert (Scheen 2016a, Van Gaal 2016) 25

1.1.2.2.1. Scheen 25

1.1.2.2.2. Van Gaal 26

1.1.3. Objectifs non glycémiques 26

1.1.3.1. Poids 26

1.1.3.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? 26

1.1.3.1.2. Avis de l'expert (Scheen 2016a) 26

1.1.3.2. Pression artérielle 27

1.1.3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? 27

1.1.3.2.2. Ce que dit la réunion de consensus du 5 novembre 2015 « L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle » ? 27

1.1.3.2.3. Avis de l'expert (Scheen 2016a) 28

1.1.3.3. Lipides 28

1.1.3.3.1. Que dit l'étude de la littérature ? 28

1.1.3.3.2. Ce que dit la réunion de consensus du 22 mai 2014 - « L'usage rationnel des hypolipidémiants » ? 28

1.1.3.3.3. Avis de l'expert (Scheen 2016a) 29

1.1.3.4. Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire 30

1.1.3.4.1. Que dit l'étude de la littérature ? 30

1.1.3.4.1. Avis de l'expert (Scheen 2016a) 30

1.1.3. Conclusion du jury 31

1.2. Comment atteindre les objectifs ? *32*

1.2.1. Comment atteindre les objectifs généraux ? 32

1.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature? 32

1.2.1.2. Avis de l'expert (Scheen 2016a) 32

1.2.2. Comment atteindre les objectifs glycémiques ? 34

1.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? 34

1.2.2.2. Avis de l'expert (Scheen 2016a, Van Gaal 2016) 36

1.2.2.2.1. Scheen 36

1.2.2.2.2. Van Gaal 37

1.2.3. Comment atteindre les cibles non glycémiques ? 37

1.2.3.1. Poids 37

1.2.3.1.1. Que dit l'étude de la littérature? 37

1.2.3.1.2. Avis de l'expert (Scheen 2016a) 38
1.2.3.2. Pression artérielle 38
1.2.3.2.1. Que dit l'étude de la littérature? 38
1.2.3.2.2. Avis de l'expert (Scheen 2016a) 38
1.2.3.3. Lipides 39
1.2.3.3.1. Que dit l'étude de la littérature? 39
1.2.3.3.2. Ce que dit la réunion de consensus du 22 mai 2014 « L'usage rationnel des hypolipidémiants »? 39
1.2.3.3.3. Avis de l'expert (Scheen 2016a) 40
1.2.4. Conclusion du jury : comment atteindre les objectifs fixés ? 40
2. Les objectifs thérapeutiques métaboliques (HbA1c, poids, pression artérielle, profil lipidique) doivent-ils être modulés selon les caractéristiques du patient individuel 42
notamment en fonction de 42
2.1. HbA_{1c} *42*
2.1.1. Que dit l'étude de la littérature? 42
2.1.2. Avis de l'expert (Van Gaal 2016) 45
2.2. L'objectif thérapeutique métabolique HbA1c doit-il être modulé selon les caractéristiques du patient individuel *46*
2.2.1. Son âge et/ou sa fragilité 46
2.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature? 46
2.2.1.2. Avis de l'expert (Van Gaal 2016) 46
2.2.2. La durée du diabète (fonction de la cellule bêta) 48
2.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature? 48
2.2.2.2. Avis de l'expert (Van Gaal 2016) 48
2.2.3. La présence de comorbidités (pathologie cardiovasculaire ou haut risque cardiovasculaire, …) 48
2.2.3.1. Que dit l'étude de la littérature? 48
2.2.3.2. Avis de l'expert (Van Gaal 2016) 49
2.2.4. L'altération de la fonction rénale 49
2.2.4.1. Que dit l'étude de la littérature? 49
2.2.4.2. Ce que dit la réunion de consensus du 27 novembre 2014 « L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale » ? 49
2.2.4.3. Avis de l'expert (Van Gaal 2016) 50
2.2.5. La présence d'un surpoids 50
2.2.5.1. Que dit l'étude de la littérature? 50
2.2.5.2. Avis de l'expert 50
2.2.6. Conclusion du jury 50
2.2.6.1. Généralités 50
2.2.6.2. HBA_{1C} 50
2.3. L'objectif thérapeutique métabolique poids doit-il être modulé selon les caractéristiques du patient individuel *52*
2.3.1. Que dit l'étude de la littérature? 52
2.3.2. Avis de l'expert 52
2.3.3. Conclusion du jury 52

2.4. L'objectif thérapeutique métabolique pression artérielle doit-il être modulé selon les caractéristiques du patient individuel *53*
2.4.1. Général 53
2.4.1.1. Que dit l'étude de la littérature? 53
2.4.1.2. Avis de l'expert 54
2.4.2. Son âge et/ou sa fragilité 54
2.4.2.1. Que dit l'étude de la littérature? 54
2.4.2.2. Ce que dit la réunion de consensus du 5 novembre 2015 « L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle » ? 54
2.4.2.3. Avis de l'expert 55
2.4.3. La durée du diabète 55
2.4.3.1. Que dit l'étude de la littérature? 55
2.4.3.2. Avis de l'expert 55
2.4.4. Comorbidités 55
2.4.4.1. Que dit l'étude de la littérature? 55
2.4.4.2. Avis de l'expert 55
2.4.5. L'altération de la fonction rénale 56
2.4.5.1. Que dit l'étude de la littérature? 56
2.4.5.2. Ce que dit la réunion de consensus du 5 novembre 2015 « L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle » ? 56
2.4.5.2. Avis de l'expert 56
2.4.6. Poids 56
2.4.6.1. Que dit l'étude de la littérature? 56
2.4.6.2. Avis de l'expert 57
2.4.7. Conclusion du jury 57
2.5. L'objectif thérapeutique métabolique profil lipidique doit-il être modulé selon les caractéristiques du patient individuel *57*
2.5.1. En fonction de l'âge et/ou de la fragilité, de la durée du diabète (fonction de la cellule bêta), de la présence de comorbidités (pathologie cardiovasculaire ou haut risque cardiovasculaire, …) et de la présence d'un surpoids 58
2.5.1.1. Que dit l'étude de la littérature? 58
2.5.1.1.1. Que disent les guides de pratique ? 58
2.5.1.2. Avis de l'expert 59
2.5.2. Altération de la fonction rénale 60
2.5.2.1. Que dit l'étude de la littérature? 60
2.5.2.2. Avis de l'expert 60
2.5.3. Conclusion du jury 61
3. Agonistes du récepteur du GLP-1 (albiglutide, dulaglutide, exénatide, exénatide à libération prolongée, liraglutide, lixisénatide) 62
3.1. Quel est, versus autres traitements antidiabétiques (y compris les insulines), ... *62*
- son efficacité sur le contrôle de la glycémie ? *62*
- son effet sur le poids corporel ? *62*
- son effet sur la pression artérielle ? *62*
- son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ? *62*
- sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ? *62*

3.1.1. Albiglutide 62
3.1.1.1. Albiglutide : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ? 62
3.1.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature? 62
3.1.1.1.1.1. Monothérapie 62
3.1.1.1.1.2. Thérapie combinée avec la metformine 63
3.1.1.1.1.3. Thérapie combinée avec metformine et sulfamidés hypoglycémiants 64
3.1.1.1.1.4. Thérapie combinée avec pioglitazone +/- metformine 66
3.1.1.1.1.5. Thérapie combinée avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux 66
3.1.1.1.1.6. Thérapie combinée avec une insuline basale 68
3.1.1.1.2. Avis de l'expert (Colin 2016) 68
3.1.1.1.3. Conclusion du jury 68
3.1.1.2. Albiglutide : son effet sur le poids corporel ? 69
3.1.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? 69
3.1.1.2.1.1. Monothérapie 69
3.1.1.2.1.2. Thérapie combinée avec la metformine 69
3.1.1.2.1.3. Thérapie combinée avec metformine et sulfamidés hypoglycémiants 69
3.1.1.2.1.4. Thérapie combinée avec pioglitazone +/- metformine 70
3.1.1.2.1.5. Thérapie combinée avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux 70
3.1.1.2.1.5. Thérapie combinée avec une insuline basale 70
3.1.1.2.2. Avis de l'expert (Colin 2016) 70
3.1.1.2.3. Conclusion du jury 71
3.1.1.3. Albiglutide : son effet sur la pression artérielle ? 71
3.1.1.3.1. Que dit l'étude de la littérature? 71
3.1.1.3.1.1. Que disent les études ? 71
3.1.1.3.2. Avis de l'expert (Colin 2016) 71
3.1.1.3.3. Conclusion du jury 71
3.1.1.4. Albiglutide : son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ? 72
3.1.1.4.1 Que dit l'étude de la littérature? 72
3.1.1.4.2. Avis de l'expert 72
3.1.1.4.3. Conclusion du jury 72
3.1.1.5. Albiglutide : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ? 72
3.1.1.5.1. Que dit l'étude de la littérature? 72
3.1.1.5.2. Avis de l'expert (Goderis 2016) 72
3.1.1.5.3. Conclusion du jury 73
3.1.2. Dulaglutide 73
3.1.2.1. Dulaglutide : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ? 73
3.1.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature? 73
3.1.2.1.1.1. Monothérapie 73
3.1.2.1.1.2. Thérapie combinée avec la metformine 74
3.1.2.1.1.3. Thérapie combinée avec metformine + sulfamidés hypoglycémiants 75
3.1.2.1.1.4. Thérapie combinée avec metformine + pioglitazone 76
3.1.2.1.1.5. Thérapie combinée avec sulfamidés hypoglycémiants 77
3.1.2.1.1.6. Thérapie combinée avec traitement conventionnel par insuline 78
3.1.2.1.2. Avis de l'expert (Colin 2016) 78

3.1.2.1.3. Conclusion du jury 78
3.1.2.2. Dulaglutide : son effet sur le poids corporel ? 79
3.1.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? 79
3.1.2.2.1.1. Monothérapie 79
3.1.2.2.1.2. Thérapie combinée avec la metformine 79
3.1.2.2.1.3. Thérapie combinée avec metformine + sulfamidés hypoglycémiants 80
3.1.2.2.1.4. Thérapie combinée avec metformine + pioglitazone 80
3.1.2.2.1.5. Thérapie combinée avec sulfamidés hypoglycémiants 81
3.1.2.2.2. Avis de l'expert (Colin 2016) 81
3.1.2.2.3. Conclusion du jury 81
3.1.2.3. Dulaglutide : son effet sur la pression artérielle ? 81
3.1.2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ? 81
3.1.2.3.1.1. Que disent les études ? 81
3.1.2.3.2. Avis de l'expert (Colin 2016) 82
3.1.2.3.3. Conclusion du jury 82
3.1.2.4. Dulaglutide : son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ? 82
3.1.2.4.1. Que dit l'étude de la littérature ? 82
3.1.2.4.2. Avis de l'expert 82
3.1.2.4.3. Conclusion du jury 82
3.1.2.5. Dulaglutide : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ? 83
3.1.2.5.1. Que dit l'étude de la littérature ? 83
3.1.2.5.2. Avis de l'expert (Goderis 2016) 83
3.1.2.5.3. Conclusion du jury 84
3.1.3. Exénatide (2x/jour) 84
3.1.3.1. Exénatide : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ? 84
3.1.3.1.1. Que dit l'étude de la littérature? 84
3.1.3.1.1.1. Monothérapie 84
3.1.3.1.1.2. Thérapie combinée avec la metformine 84
3.1.3.1.1.3. Thérapie combinée avec les sulfamidés hypoglycémiants 86
3.1.3.1.1.4. Thérapie combinée avec la metformine, un sulfamidé hypoglycémiant ou les deux 87
3.1.3.1.1.5. Thérapie combinée avec la metformine + sulfamidé hypoglycémiant 88
3.1.3.1.1.6. Thérapie combinée avec la metformine + pioglitazone 90
3.1.3.1.1.7. Thérapie combinée avec des AD oraux 90
3.1.3.1.1.8. Thérapie combinée avec l'insuline glargine 91
3.1.3.1.1.9. Triple thérapie versus thérapie séquentielle 92
3.1.3.1.2. Avis de l'expert (Colin 2016) 92
3.1.3.1.3. Conclusion du jury 92
3.1.3.2. Exenatide (2x/jour) : son effet sur le poids corporel ? 93
3.1.3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? 93
3.1.3.2.1.1. Monothérapie 93
3.1.3.2.1.2. Thérapie combinée avec la metformine 93
3.1.3.2.1.3. Thérapie combinée avec les sulfamidés hypoglycémiants 94

3.1.3.2.1.4. Thérapie combinée avec la metformine, un sulfamidé hypoglycémiant, ou les deux....94
3.1.3.2.1.5. Thérapie combinée avec la metformine + sulfamidé hypoglycémiant....95
3.1.3.2.1.6. Thérapie combinée avec la metformine + pioglitazone....96
3.1.3.2.1.7. Thérapie combinée avec des AD oraux....96
3.1.3.2.1.8. Thérapie combinée avec l'insuline glargine....96
3.1.3.2.1.9. Triple thérapie versus thérapie séquentielle....97
3.1.3.2.2. Avis de l'expert (Colin 2016)....97
3.1.3.2.3. Conclusion du jury....97
3.1.3.3. Exenatide (2x/jour) : son effet sur la pression artérielle ?....97
3.1.3.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?....97
3.1.3.3.1.1. Que disent les études ?....97
3.1.3.3.2. Avis de l'expert (Colin 2016)....97
3.1.3.3.3. Conclusion du jury....98
3.1.3.4. Exenatide (2x/jour) : son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ? 98
3.1.3.4.1 Que dit l'étude de la littérature ?....98
3.1.3.4.2. Avis de l'expert....98
3.1.3.4.3. Conclusion du jury....98
3.1.3.5. Exenatide (2x/jour) : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?..98
3.1.3.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?....98
3.1.3.5.2. Avis de l'expert (Goderis 2016)....100
3.1.3.5.3. Conclusion du jury....100
3.1.4. Exénatide à libération prolongée (1x/semaine)....100
3.1.4.1. Exénatide à libération prolongée (1x/semaine) : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?....100
3.1.4.1.1. Que dit l'étude de la littérature?....100
3.1.4.1.1.1. Monothérapie....100
3.1.4.1.1.2. Thérapie combinée avec la metformine....102
3.1.4.1.1.3. Thérapie combinée avec des antidiabétiques oraux....103
3.1.4.1.2. Avis de l'expert (Colin 2016)....104
3.1.4.1.3. Conclusion du jury....104
3.1.4.2. Exénatide à libération prolongée (1x/semaine) : son effet sur le poids corporel ?....105
3.1.4.2.1. Que dit l'étude de la littérature?....105
3.1.4.2.1.1. Monothérapie....105
3.1.4.2.2. Avis de l'expert (Colin 2016)....107
3.1.4.2.3. Conclusion du jury....107
3.1.4.3. Exénatide à libération prolongée (1x/semaine) : son effet sur la pression artérielle ?....107
3.1.4.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?....107
3.1.4.3.1.1. Que disent les études ?....107
3.1.4.3.2. Avis de l'expert (Colin 2016)....107
3.1.4.3.3. Conclusion du jury....107

3.1.4.4. Exénatide à libération prolongée (1x/semaine) : son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ? 108
3.1.4.4.1. Que dit l'étude de la littérature ? 108
3.1.4.4.2. Avis de l'expert 108
3.1.4.4.3. Conclusion du jury 108
3.1.4.5. Exénatide à libération prolongée (1x/semaine) : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ? 108
3.1.4.5.1. Que dit l'étude de la littérature ? 108
3.1.4.5.2. Avis de l'expert (Goderis 2016) 109
3.1.4.5.3. Conclusion du jury 110
3.1.5. Liraglutide 110
3.1.5.1. Liraglutide : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ? 110
3.1.5.1.1. Que dit l'étude de la littérature? 110
3.1.5.1.1.1. Monothérapie 110
3.1.5.1.1.2. Thérapie combinée avec la metformine 110
3.1.5.1.1.3. Thérapie combinée avec un sulfamidé hypoglycémiant 113
3.1.5.1.1.4. Thérapie combinée avec la metformine + un sulfamidé hypoglycémiant 113
3.1.5.1.1.5. Thérapie combinée avec des AD oraux 114
3.1.5.1.1.6. Thérapie combinée sous insuline 115
3.1.5.1.1.7. Liraglutide versus placebo (+ traitement standard): critères de jugement forts 116
3.1.5.1.2. Avis de l'expert (Colin 2016) 116
3.1.5.1.3. Conclusion du jury 117
3.1.5.2. Liraglutide : son effet sur le poids corporel ? 117
3.1.5.2.1. Que dit l'étude de la littérature? 117
3.1.5.2.1.1. Monothérapie 117
3.1.5.2.1.2. Thérapie combinée avec la metformine 117
3.1.5.2.1.3. Thérapie combinée avec un sulfamidé hypoglycémiant 119
3.1.5.2.1.4. Thérapie combinée avec la metformine + un sulfamidé hypoglycémiant 119
3.1.5.2.1.5. Thérapie combinée avec des AD oraux 120
3.1.5.2.1.6. Thérapie combinée sous insuline 120
3.1.5.2.1.7. Liraglutide versus placebo (+ traitement standard): critères de jugement forts 121
3.1.5.2.2. Avis de l'expert (Colin 2016) 121
3.1.5.2.3. Conclusion du jury 121
3.1.5.3. Liraglutide : son effet sur la pression artérielle ? 121
3.1.5.3.1. Que dit l'étude de la littérature ? 121
3.1.5.3.1.1. Études cliniques 121
3.1.5.3.2. Avis de l'expert (Colin 2016) 122
3.1.5.3.3. Conclusion du jury 122
3.1.5.4. Liraglutide : son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ? 122
3.1.5.4.1 Que dit l'étude de la littérature? 122

3.1.5.4.2. Avis de l'expert (Colin 2016, Mathieu 2016) 125
3.1.5.4.2.1. Colin 125
3.1.5.4.2.2. Mathieu 125
3.1.5.4.3. Conclusion du jury 126
3.1.5.5. Liraglutide : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ? 126
3.1.5.5.1. Que dit l'étude de la littérature ? 126
3.1.5.5.2. Avis de l'expert (Goderis 2016) 127
3.1.5.5.3. Conclusion du jury 127
3.1.6. Lixisénatide 128
3.1.6.1. Lixisénatide : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ? 128
3.1.6.1.1. Que dit l'étude de la littérature? 128
3.1.6.1.1.1. Thérapie combinée avec la metformine 128
3.1.6.1.1.2. Thérapie combinée avec la pioglitazone 129
3.1.6.1.1.3. Thérapie combinée avec un sulfamidé hypoglycémiant, avec ou sans metformine 129
3.1.6.1.1.4. Thérapie combinée avec une insuline basale + / - AD oraux 130
3.1.6.1.1.5. Lixisenatide versus placebo (+ traitement standard): critères de jugement forts 131
3.1.6.1.2. Avis de l'expert (Colin 2016) 132
3.1.6.1.3. Conclusion du jury 132
3.1.6.2. Lixisénatide : son effet sur le poids corporel ? 132
3.1.6.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? 132
3.1.6.2.1.1. Thérapie combinée avec la metformine 132
3.1.6.2.1.2. Thérapie combinée avec la pioglitazone 133
3.1.6.2.1.3. Thérapie combinée avec un sulfamidé hypoglycémiant, avec ou sans metformine 133
3.1.6.2.1.4. Thérapie combinée avec une insuline basale + / - AD oraux 133
3.1.6.2.2. Avis de l'expert (Colin 2016) 134
3.1.6.2.3. Conclusion du jury 134
3.1.6.3. Lixisénatide : son effet sur la pression artérielle ? 135
3.1.6.3.1. Que dit l'étude de la littérature ? 135
3.1.6.3.1.1. Que disent les études ? 135
3.1.6.3.2. Avis de l'expert (Colin 2016) 135
3.1.6.3.3. Conclusion du jury 135
3.1.6.4. Lixisénatide : son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ? 135
3.1.6.4.1. Que dit l'étude de la littérature ? 135
3.1.6.4.2. Avis de l'expert (Colin 2016, Mathieu 2016) 137
3.1.6.4.2.1. Colin 137
3.1.6.4.2.2. Mathieu 138
3.1.6.4.3. Conclusion du jury 138
3.1.6.5. Lixisénatide : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ? 138
3.1.6.5.1. Que dit l'étude de la littérature ? 138
3.1.6.5.2. Avis de l'expert (Goderis 2016) 139
3.1.6.5.3. Conclusion du jury 139

3.1.7. Conclusion générale concernant l'effet des agonistes du récepteur du GLP-1 sur l'HbA_{1c}, le poids, la pression artérielle, les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) et la sécurité 139
3.1.7.1. Conclusion générale concernant l'effet sur l'HbA_{1c} 139
3.1.7.2. Conclusion générale concernant l'effet sur la perte de poids 140
3.1.7.3. Conclusion générale concernant l'effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) 140
3.1.7.4. Conclusion générale du jury concernant l'effet sur la pression artérielle 141
3.1.7.5. Conclusion générale concernant la sécurité 141
3.1.7.5.1. Que dit l'étude de la littérature ? 141
3.1.7.5.1.1. En général 141
3.1.7.5.1.2. Effets indésirables rares – données provenant de RCTs et d'études observationnelles 142
3.1.7.5.2. Avis de l'expert (Goderis 2016) 143
3.1.7.5.3. Conclusion du jury 145
3.2. Quelles sont les associations rationnelles avec d'autres médicaments antidiabétiques ? .. 146
3.2.1. Que dit l'étude de la littérature? 146
3.2.1.1. Quel est le rôle des agonistes du récepteur du GLP-1 ? 146
3.2.1.2. Quelles sont les combinaisons rationnelles avec d'autres antidiabétiques ? 148
3.2.2. Avis de l'expert (Nobels 2016) 148
3.2.3. Conclusion du jury 149
3.3. Quelle est la population cible ? 150
3.3.1. Que dit l'étude de la littérature? 150
3.3.1.1. Groupes spécifiques – Insuffisance rénale 150
3.3.1.2. Groupes spécifiques – Autres 150
3.3.2. Avis de l'expert (Mathieu 2016, Nobels 2016, Goderis 2016) 150
3.3.2.1. Mathieu 150
3.3.2.2. Nobels 150
3.3.2.3. Goderis 152
3.3.3. Conclusion du jury 152
3.4. Comment suivre l'efficacité thérapeutique de ces médicaments ? 153
3.4.1. Que dit l'étude de la littérature ? 153
3.4.2. Avis de l'expert 153
3.4.3. Conclusion du jury 153
4. Quelle est la place des différents agonistes du récepteur du GLP-1 dans une stratégie rationnelle de prise en charge du diabète de type 2 ? 154
4.1. Que dit l'étude de la littérature? 154
4.2. Avis de l'expert (Buysschaert 2016, Mathieu 2016, Nobels 2016, Van Gaal 2016) 159
4.2.1. Généralités 159
4.2.1.1. Nobels 159
4.2.1.2. Mathieu 160
4.2.2. Place des agonistes du récepteur du GLP-1 dans l'algorithme de traitement 160
4.2.2.1. Nobels 160
4.2.2.2. Mathieu 164
4.2.2.3. Buysschaert 164

4.2.2.3.1. Prix coûtant....164
4.2.2.3.2. Disponibilité en Belgique....165
4.2.2.4. Van Gaal....165
4.3. Conclusion du jury....*165*
4.3.1. Généralités....165
4.3.2. Place des agonistes du récepteur du GLP-1 dans l'algorithme de traitement....166
4.3.2.1. Monothérapie....166
4.3.2.2. Bithérapie....166
4.3.2.3. Trithérapie....167
4.3.2.4. En combinaison avec de l'insuline basale....167
4.3.2.5. Association chez les patients avec insuline bolus-basale ou prémix....168
4.3.2.6. Remarques du jury à propos de l'algorithme thérapeutique....168
4.3.2.7 Remarques complémentaires du jury....168
BIBLIOGRAPHIE....170

Liste des abréviations utilisées

AD	Antidiabétique
ARA	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AUC	Aire sous la courbe (area under the curve)
AVC	Accident cérébrovasculaire
BID	Deux fois par jour
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
Cmax	Concentration maximale observée
CT	Cholestérol total
CV	Cardiovasculaire
CVD	Maladie cardiovasculaire (cardiovascular disease)
DDD	Defined Daily Dose
d	Day (jour)
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé (Estimated glomerular filtration rate - eGFR)
dL	Décilitre
DM	Diabetes mellitus
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
EBM	Evidence Based Medecine
EMA	European Medicines Agency
EXE	Exénatide
FDA	Food and Drug Administration (USA)
g	Gramme
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GPC	Guide de pratique clinique
HbA_{1c}	Hémoglobine glyquée
HDL	High density lipoproteins (lipoprotéines de densité haute)
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IGT	Impaired glucose tolerance
IMC	Indice de Masse Corporelle
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
INR	International normalised ratio
IRC	Insuffisance rénale chronique
ITT	Intention de traiter (Intention-to-treat)
kcal	Kilocalorie
kg	Kilogramme
L	Litre

LDL	Low density lipoproteins (lipoprotéines de basse densité)
LOCF	Last observation carried forward
m^2	Mètre carré
MET	Metformine
mg	Milligramme (10^{-3}g)
µg	Microgramme (10^{-6}g)
mL	Millilitre (10^{-3}L)
mmHg	Millimètre de mercure
mmol	Millimole
µmol	Micromole
MMRM	Mixed model for repeated measures
n	Nombre de patients
NNT	Number needed to treat (=Nombre de Sujets à Traiter)
OAD	Antidiabétique oral (oral antidiabetic drug)
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PA	Pression artérielle
PAS	Pression artérielle systolique
PIO	Pioglitazone
QW	Une fois par semaine
RAAS	Système rénine-angiotensine-aldostérone
RCT	Randomized Controlled Trial (Essais Contrôlés Randomisés)
SGLT2	Sodium/glucose cotransporter 2
SU	Sulfamidé hypoglycémiant
T1D	Diabète de type 1
T2D	Diabète de type 2
Tmax	Délai d'obtention du Cmax
UI	Unité internationale
w	Week (Semaine)

Introduction

Le jeudi 17 novembre 2016, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des agonistes du récepteur du GLP-1 en cas de diabète de type 2.

La présente réunion de consensus est la 36e de la série.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis.

De précédentes réunions de consensus ont concerné le traitement du diabète de type 2 : la réunion du 29 mai 2008 concernait « L'usage efficient des insulines, en monothérapie ou en association avec des antidiabétiques oraux, dans le traitement du diabète » et celle du 29 novembre 2012 « La prise en charge médicamenteuse efficiente du diabète de type 2 en première ligne de soins ». Cette conférence de consensus du 17 novembre 2016 ne reprendra pas ces sujets mais tentera d'établir la place rationnelle de ces nouveaux médicaments destinés à traiter le diabète que sont les agonistes des récepteurs du GLP-1 (glucagon-like peptide-1).

Après un rappel des objectifs généraux d'un traitement d'un patient adulte présentant un diabète de type 2 et des approches à prendre en compte, nous (ré)préciserons les données actuelles concernant les objectifs thérapeutiques métaboliques, particulièrement en matière de contrôle glycémique. Nous détaillerons, dans le cadre d'un algorithme d'un traitement hypoglycémiant, les modulations nécessaires selon les caractéristiques du patient (son âge, sa fragilité, la durée de son diabète, la présence de comorbidités, l'altération de sa fonction rénale, son surpoids).

Nous présenterons ensuite les différents médicaments agonistes du récepteur du GLP-1 actuellement disponibles sur le marché belge, en précisant les différences éventuelles pour leurs conditions de remboursement. Nous discuterons ensuite les données concernant leur efficacité et leur sécurité/ tolérance versus autres traitements pour mieux déterminer leur place potentielle dans une stratégie thérapeutique rationnelle du diabète de type 2.

Nous terminerons par une synthèse ouverte sur les perspectives futures.

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, celle-ci cible surtout la première ligne de soins, mais aussi, au vu du sujet, les diabétologues, afin d'améliorer la collaboration entre tous les prescripteurs de ce type de médicament. Les évaluations diagnostiques ou le suivi des traitements qui doivent être effectués dans un cadre hospitalier ne sont donc pas abordés.

Certains sujets ne seront volontairement pas abordés, faute de temps. Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

i.1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé[1]) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé). http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/reunions-consens-methodologie.pdf

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.

2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.

3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medecine* (EBM).

4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 17 novembre 2016. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.

5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

[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

Niveaux de preuve

A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT – Essais/Etudes Contrôlé(e)s Randomisé(e)s) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

Niveaux de recommandation

1. Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

2. Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

i.3. Aperçu des questions

Incrétinomimétiques = analogues du GLP-1 = agonistes du récepteur du GLP-1

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

2. Les objectifs thérapeutiques métaboliques (HbA_{1c}, poids, pression artérielle, profil lipidique) doivent-ils être modulés selon les caractéristiques du patient individuel, notamment en fonction de
- son âge et/ou sa fragilité
- la durée de son diabète (fonction de la cellule bêta)
- la présence de comorbidités (pathologie cardiovasculaire ou haut risque cardiovasculaire, …)
- l'altération de la fonction rénale
- la présence d'un surpoids ?

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

3. Pour chacun des *agonistes du récepteur du GLP-1*suivants :
- albiglutide
- dulaglutide
- exénatide
- exénatide à libération prolongée
- liraglutide
- lixisénatide

- quel est, versus autres traitements antidiabétiques (y compris les insulines)
  - son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?
  - son effet sur le poids corporel ?
  - son effet sur la pression artérielle ?
  - son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?
  - sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?

- quelles sont les associations rationnelles avec d'autres médicaments antidiabétiques ?

- quel est la population cible ?

- comment suivre l'efficacité thérapeutique de ces médicaments ?

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

i.4. Définitions

Efficacité théorique, Efficacité réelle/Efficacité clinique ou pratique, Efficience

Efficacité (en général)

La qualité traduisant l'aptitude qu'a une intervention à produire les effets que l'on attend. (dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al. ;1996)

Efficacité théorique

Le concept **« efficacité théorique » (« efficacy »)** se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept **« efficacité réelle » (« effectiveness »)** se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L' « efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l' « efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient. Le terme « utilité » est parfois utilisé pour désigner cette efficacité dans la réalité de la pratique.

Efficience

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l' **« efficience »** d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.
Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à l'alternative actuellement la plus efficiente, faute de quoi, on augmenterait l'efficience de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

Evidence based medicine

Définition de Evidence Based Medicine (EBM) : "le dispensateur de soin affine ses connaissances et sa pratique clinique aux moyens d'éléments probants (evidence) et tient compte des besoins et des choix individuels du patient." (Sackett 1996)

Hypoglycémie sévère

Une hypoglycémie sévère est une hypoglycémie nécessitant l'intervention d'un tiers pour son rétablissement.

Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée (synonyme : le risque)* est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées. Pour les faibles prévalences (<5%) en situation non épidémique, on peut estimer la prévalence par l'équation : P = I x Dm, soit prévalence égale l'incidence multipliée par la durée moyenne de la maladie.

i.5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (http://www.cbip.be).

Tableau 1. *Agonistes du récepteur du GLP-1 disponibles en Belgique à la date du 2 mai 2016, qui sont comparés à un placebo ou à d'autres médicaments antidiabétiques par le groupe bibliographique*

▪ Agoniste du récepteur du GLP-1
▪ Albiglutide
▪ Dulaglutide
▪ Exénatide
▪ Exénatide extended release
▪ Lixisénatide
▪ Liraglutide

Tableau 2 *: Médicaments antidiabétiques à inclure dans la revue de la littérature du groupe bibliographique*

▪ Comparateurs	
▪ Placebo	
▪ Autres médicaments antidiabétiques	
• Metformine	
• Sulfamidés hypoglycémiants	Glibenclamide Gliclazide Glimépiride Glipizide Gliquidone
• Thiazolidinediones	Pioglitazone
• Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)	Alogliptine Linagliptine Saxagliptine Sitagliptine Vildagliptine
• D'autres analogues du GLP-1	(comparaison entre eux)
• Inhibiteurs du SGLT2 (gliflozines)	Canagliflozine Empagliflozine
• Insuline	Insuline basale (insuline NPH, glargine, détémir) ou insuline basale-bolus ou 2-3x/jour insuline prémélangée

i.6. Remarques préliminaires du jury

Le jury a été surpris par le peu d'études disponibles utilisables directement pour répondre aux questions posées. En effet, les études avec critères forts ont été réalisées dans l'objectif de répondre à des exigences régulatoires pour l'enregistrement par l'EMA ou FDA. Aucun essai randomisé n'a tenté de répondre à des questions cliniquement pertinentes concernant en particulier la stratégie globale de prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2. En outre, il s'agit en très grande majorité d'études de non-infériorité. Le jury a donc la tâche très difficile de répondre à des questions posées sans disposer de preuves solides.

Le jury estime que les réponses aux questions 1 et 2 sont difficiles à insérer dans l'objet de cette réunion de consensus mais que le sujet devrait faire partie d'une conférence séparée.

Le jury se demande pourquoi, en rapport à la question 3, des études versus placebo figurent dans l'étude bibliographique. Le jury considère qu'elles donnent des informations de référence par rapport aux études comparatives, mais qu'elles ne peuvent pas être utilisées pour la réponse à la question clinique posée.

Le jury tient à souligner que les réponses à la question 4 sont basées sur les avis d'experts étant donné qu'aucune réponse ne peut être trouvée à cette question dans la littérature.

Le jury regrette que la prévention du diabète de type 2 n'a pas été abordée, en particulier la prévention de l'obésité, ce qui devrait concentrer tous les efforts des pouvoirs publics.

De même, la prise en charge non-médicamenteuse du diabète de type 2 n'a pas été abordée.

i.7. Etude de la littérature : réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

i.7.1. Guides de pratique

Tous les guides de pratique n'étaient pas sélectionnés sur base d'une revue systématique de la littérature. Ils ont été inclus dans le rapport du groupe bibliographique suite à leur importance internationale. Les scores AGREE de chaque guide de pratique offrent une estimation de la rigueur du développement de chacun de ceux-ci.
Il est important de garder à l'esprit que les agonistes du récepteur du GLP-1 sont des médicaments relativement récents. Les informations concernant leur efficacité, sécurité et leur bon usage ne sont donc pas toujours à jour dans les guides de pratique sélectionnés. Des informations nouvelles vont surgir après la date de recherche et la publication des GPC.

Le groupe bibliographique n'a cherché de réponses à la seconde question du jury que dans les guides de pratique sélectionnés. Il n'a pas effectué de recherche de la littérature supplémentaire, afin de limiter la charge de travail et afin de pouvoir se concentrer sur les agonistes du récepteur du GLP-1.
Il est peut-être dommage que les guides de pratique à propos des sujets « brûlants » (comme ceux sur l'utilisation des statines) ne sont pas accompagnés d'une revue critique de la littérature. Cependant, d'autres conférences de consensus ont déjà concerné certaines questions, notamment quant aux cibles. Le groupe bibliographique vous recommande de consulter les rapports du jury des conférences suivantes :

- L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle (5 novembre 2015)
- L'usage rationnel des hypolipidémiants (22 mai 2014)
- Prise en charge médicamenteuse efficiente du diabète de type 2 en première ligne de soins (29 novembre 2012)

Tous peuvent être consultés sur :
http://www.inami.fgov.be/fr/publications/Pages/reunions-consensus-rapports-jury.aspx

Si certaines recommandations dans les guides de pratique sélectionnés diffèrent de celles mentionnées dans les rapports du jury précédents, les experts seront à même de préciser si les recommandations des GPC sélectionnés sont basées sur des preuves nouvelles ou plus récentes, ou si elles reflètent des opinions différentes sur base des mêmes preuves.

i.7.2. Population

Les essais cliniques avec des agonistes du récepteur du GLP-1 excluent souvent les patients avec des comorbidités et un risque élevé de complications, comme une insuffisance rénale ou hépatique, ou des maladies cardiovasculaires. Ceci limite l'applicabilité des résultats à l'entièreté de la population de patients présentant un diabète de type 2. C'est aussi une des raisons principales pour lesquelles le groupe bibliographique n'a presque pas d'information sur les sous-groupes d'intérêt spécifique.

i.7.2.1. Sous-groupe – âge

Malgré le fait que l'âge d'inclusion dans la plupart des études pouvait aller jusque 75 ou 80 ans, les patients inclus étaient souvent d'âge moyen: 50-60 ans en moyenne. Le diabète est une maladie

chronique dont la prévalence augmente avec l'âge. Il n'y a pas assez d'informations sur les médicaments antidiabétiques chez les personnes âgées (> 75 ans). Il n'y a pas d'informations pour des personnes âgées fragiles.

i.7.2.2. Sous-groupe – poids

L'IMC moyen dans les études était toujours > 30 kg/m². Généralement il n'y avait pas de stratification d'après la catégorie d'IMC et il n'y avait que peu d'analyses de sous-groupes pour les patients avec un IMC spécifique. Dans certaines études (surtout avec l'exénatide ou le liraglutide), un IMC ≥25 kg/m² était un critère d'inclusion. Dans la plupart des études, un IMC > 45 kg/m² était un critère d'exclusion.
Le groupe bibliographique peut affirmer que les agonistes du récepteur du GLP-1 ont surtout été étudiés dans une population de patients obèses ou en surpoids, mais le groupe bibliographique ne peut formuler d'autres conclusions.

i.7.2.3. Sous-groupe – haut risque cardiovasculaire

La plupart des études qui évaluent l'HbA_{1c} excluent les patients présentant des maladies cardiovasculaires "cliniquement pertinentes" ou avec un événement cardiovasculaire récent. S'ils étaient inclus, leur nombre n'était pas toujours mentionné. Le cas échéant, ce nombre de patients avec un antécédent de maladie cardiovasculaire dans les études était en général bas.
Seules les études LEADER et ELIXA ont spécifiquement inclus des patients avec une morbidité cardiovasculaire ou un risque cardiovasculaire élevé.

i.7.2.4. Sous-groupe – insuffisance rénale

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

i.7.2.5. Sous-groupe – durée du diabète

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

i.7.3. Durée des études

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

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

i.7.4. Critères de jugement

i.7.4.1. Efficacité

La grande majorité des études ont été conçue pour détecter les différences de contrôle glycémique. La plupart du temps la modification du taux d'HbA_{1c} était le critère de jugement principal.
Les études rapportaient d'autres critères de jugement sur la glycémie, la pression artérielle, …
Ces critères de jugement de substitution ne reflètent pas nécessairement un changement cliniquement pertinent et ne sont pas des critères de jugement forts.

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

i.7.4.2. Sécurité

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

i.7.4.3. Critères de jugement de sécurité rares

Il existe de sérieuses limites dans l'évaluation des effets indésirables rares et la sécurité à long terme. Les agonistes du récepteur du GLP-1 sont des molécules relativement nouvelles, mais cela veut dire qu'il est encore trop tôt pour évaluer leurs effets à long terme avec un niveau de certitude suffisant. La plupart des RCTs sont trop petites et à trop court terme pour évaluer la sécurité des événements rares à long terme. Des études observationnelles commencent à être publiées, mais ici aussi, la durée du suivi est limitée à quelques années et le nombre de patients dans ces études est relativement peu élevé.

i.7.5. Problèmes méthodologiques – qualité des études

- Pratiquement toutes les études étaient financées par l'industrie
- Les études comparant les agonistes du récepteur du GLP-1 à l'insuline étaient en protocole ouvert. Ceci est compréhensible au vu de la nature des interventions, mais diminue la qualité méthodologique (haut risque de biais)
- Toutes les études faisaient usage d'une période de pré-inclusion sous placebo. Ceci évite d'enrôler des patients avec une mauvaise observance et/ou permet de s'assurer que les patients ont un traitement antidiabétique de base similaire. Une période de pré-inclusion sous placebo diminue peut-être l'applicabilité dans une population réelle
- Nombre de RCTs prouvent la non-infériorité (voir la partie 7.8. « Certains problèmes méthodologiques expliqués »), mais souvent les analyses sont rapportées de façon incomplète (par

exemple il n'y a qu'une analyse de la population en ITT, ou les auteurs avaient prévu une analyse de sensibilité mais n'ont pas rapporté les résultats,…)

- Pour certains agonistes du récepteur du GLP-1, une méthode non-appropriée a été employée pour gérer les valeurs manquantes (voir la partie 7.8. "Certains problèmes méthodologiques expliqués »)

i.7.6. GRADE

GRADE est une méthode qui est généralement appliquée aux résultats d'une méta-analyse ou d'un "faisceau de preuves" ("body of evidence" en anglais), qui comprend plusieurs études pour comparaison. La revue de la littérature se penche sur chaque agoniste du récepteur du GLP-1 individuellement, en comparaison à d'autres médicaments. À cause de cela, le groupe bibliographique a la plupart du temps une seule étude par comparaison. Il est plus difficile de tirer des conclusions quant aux bénéfices et risques d'un médicament (ou d'une combinaison de médicaments) sur base d'une seule étude.
Le processus GRADE exige non seulement une évaluation des problèmes méthodologiques d'une étude, mais également une estimation de l'impact que ces problèmes méthodologiques spécifiques peuvent représenter comme biais significatif. Le score GRADE est diminué uniquement s'il y a un risque important de biais.

i.7.7. Statistiquement significatif versus cliniquement pertinent

Une étude peut montrer la non-infériorité de certains médicaments, ou leur supériorité quand un traitement est comparé à un autre. En général une estimation ponctuelle et un intervalle de confiance sont rapportés. L'intervalle de confiance nous donne une idée de la précision ou de l'imprécision de l'estimation, ainsi que de la fourchette de valeurs dans laquelle l'effet véritable se trouve probablement (Guyatt 2011). Il est important de réaliser que l'effet véritable peut se trouver n'importe où dans cet intervalle.
Le score GRADE reflète à quel point nous sommes certains que cette estimation correspond à l'effet réel. Les résultats sont ainsi rapportés dans ce document.

Savoir si la différence observée dans une étude est également cliniquement pertinente (c.à.d. entrainera une différence notable pour le patient) est une autre histoire. Certains auteurs ont essayé de proposer des seuils de pertinence clinique. L'estimation ponctuelle et l'intervalle de confiance sont ensuite évalués en fonction de ce seuil.
- pour les critères de jugement forts, on propose en général une réduction du risque relatif de 25%
- pour les critères de jugement intermédiaires comme l'HbA_{1c} ou le poids corporel, c'est plus difficile. Le rapport AHRQ propose une différence de 0,3% comme « différence minimale cliniquement importante » pour l'HbA_{1c}. Pour le poids corporel, il propose 1kg. Ces valeurs ont été proposées par des experts cliniciens et sont, d'après le AHRQ, partiellement étayées dans la littérature.

Il appartiendra au jury de considérer le résultat des études dans l'étude de la littérature et leur pertinence clinique.
Le jury devra décider sur base des résultats présentés dans ce document et en fonction des commentaires des experts si l'ensemble des preuves est suffisant, s'il y a une différence suffisante entre deux traitements et si notre niveau de confiance dans ces résultats est suffisant pour favoriser un traitement plutôt qu'un autre. Tout cela en tenant compte des facteurs liés au patient, du contexte de nos soins de santé locaux, et bien sûr du coût pour les patients et la société.

i.7.8. Précisions d'ordre méthodologique

i.7.8.1. Critère de jugement primaire – critère de jugement secondaire

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

i.7.8.2. Number needed to treat / Nombre de sujets à traiter

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

i.7.8.3. Essais de non-infériorité

Les essais de non-infériorité sont construits pour évaluer si un nouveau médicament n'est pas inférieur (ou n'est pas inacceptablement moins bon) qu'un traitement "conventionnel". Afin de tester cela, une marge de non-infériorité est choisie, un seuil en dessous duquel on peut considérer que le nouveau médicament n'est pas clairement pire que son comparateur.
Conduire et rapporter un essai de non-infériorité doit se faire d'après certains standards (Chevalier 2009, Schumi 2011).
- Le comparateur doit avoir une efficacité prouvée dans la population étudiée. Dans un essai de non-infériorité, il faut utiliser le comparateur dans l'étude de la même manière que pendant les études qui ont prouvé son efficacité versus placebo.
- Le choix de la marge de non-infériorité est important : une marge très large va prouver plus facilement la non-infériorité d'un médicament, mais entraînera des doutes sur l'efficacité et le bénéfice clinique réel. Choisir une marge correcte doit se faire sur base des études qui ont prouvé l'efficacité du comparateur versus placebo.
Les marges pour la différence entre traitements dans le cadre des essais mesurant l'HbA_{1c} sont généralement de 0,3% ou de 0,4% (ce qui veut dire qu'on accepte que le nouveau médicament entraine 0,3% à 0,4% de diminution d'HbA_{1c} en moins que le médicament comparateur).
- L'analyse statistique est aussi une matière à débattre. Il est souvent recommandé de faire aussi bien une analyse en « per protocol » qu'une analyse en ITT (intention de traiter). On pense que la non-infériorité est plus facile à prouver avec une analyse ITT à cause de la dilution des effets des traitements suite à la non-observance, les abandons, les cross-over, etc.
Dans nombre des essais de non-infériorité de cette revue, un ou plusieurs de ces standards n'ont pas été respectés (par exemple la dose du comparateur, le suivi du traitement du comparateur, l'analyse statistique, …). Ceci est fort dommage car *« The less rigorously conducted the trial, the easier it can be to show non-inferiority* (Schumi 2011)» (*« moins l'étude est effectuée rigoureusement, moins elle peut prouver la non-infériorité »*).

i.7.8.4. Valeurs manquantes dans un essai de non-infériorité

Un problème lié à la précédente remarque est celui les valeurs manquantes dans les essais de non-infériorité. La façon dont on traite ces valeurs peut influencer les résultats et peut introduire un biais en faveur d'une non-infériorité (Siddiqui 2009, Lane 2008, Wiens 2013).
Les deux approches principales pour gérer les valeurs manquantes peuvent être trouvées dans les études incluses dans ce rapport : la méthode de la dernière observation rapportée (LOCF – last observation carried forward) ou le modèle mixte de mesures répétées (MMRM – mixed model repeated measure).
On considère que la méthode LOCF introduit un haut risque de biais car elle considère une mesure antérieure comme étant la mesure finale. Souvent cette méthode sous-estime les effets du traitement, mais en fonction de l'effet du traitement sur la durée et des tendances aux abandons, le biais peut aller dans les deux sens. Ensuite, quand la méthode LOCF est employée, les intervalles de confiance sont en général plus petits et les erreurs de type I (faux résultats positifs) peuvent augmenter (Siddiqui 2009, Lane 2008, Wiens 2013).
Le MMRM est un modèle statistique complexe qui ne fonctionne pas sur une simple imputation, mais emploie toutes les données disponibles pour arriver à une estimation de l'effet du traitement moyen. On affirme que cette analyse est moins susceptible d'introduire des estimations biaisées que la méthode LOCF, sans augmenter trop les erreurs de type 1. (Siddiqui 2009, Lane 2008, Wiens 2013)
Traiter les valeurs manquantes (dans des essais de non-infériorité ou de supériorité) est un problème complexe, qui est encore toujours au centre de nombreux débats. Aucune méthode statistique n'est capable à elle seule de rendre compte de tous les biais qui surgissent suite aux différents types et causes de valeurs manquantes. Il est donc important qu'une analyse de sensibilité soit planifiée et rapportée, pour vérifier la robustesse des résultats.

i.8. Chiffres sur le remboursement des agonistes du récepteur du GLP-1 en ambulatoire (Van de Casteele 2016)

i.8.1. Introduction

Les données proviennent de la banque de données Pharmanet de l'INAMI et contiennent les factures de conditionnements remboursés et délivrés par les pharmacies ouvertes au public. Aucune utilisation à l'hôpital n'est reprise. La banque de données Pharmanet est anonymisée mais suffisamment détaillée pour fournir l'utilisation individuelle d'un patient. Par conséquent, les patients ne sont pas doublement comptés en cas de 2 délivrances pendant la même année ; le patient individuel n'est compté qu'une seule fois pour l'année en question.

Nous nous sommes limités aux données des années 2012 – 2015 pour des raisons de brièveté.

Le Code pharmacologique ATC (càd anatomique-thérapeutique-chimique) établi par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a été utilisé dans la recherche des données. Le DDD (defined daily dose) également établi par l'OMS est utilisé comme paramètre de volume car il permet une addition logique des délivrances pharmaceutiques quel que soit le conditionnement délivré. En somme, les paramètres utilisés ici sont 'nombre de patients' uniques, 'nombre de DDD' et 'dépenses INAMI'.

i.8.2. Comment l'utilisation des agonistes du récepteur du GLP-1 évolue-t-elle en Belgique ?

L'utilisation des agonistes du récepteur du GLP-1 en Belgique pendant les années 2012-2015 est donnée dans les 3 tableaux suivants. Les paramètres présentés concernent respectivement le nombre de patients (N), le volume (millions DDD) et les dépenses INAMI (millions €).

Tableau 3. *Nombres de patients belges sous un agoniste du récepteur du GLP-1*

Nombres de patients belges sous un agoniste du récepteur du GLP-1 (N)				
	2012	**2013**	**2014**	**2015**
Classe des agonistes du récepteur du GLP-1	12.299	13.576	16.271	19.326
BYETTA exénatide	3.851	3.214	2.202	1.036
BYDUREON exénatide, microsphères			1.750	4.682
VICTOZA liraglutide	8.699	10.409	10.565	10.119
LYXUMIA lixisénatide		199	2.708	3.578
EPERZAN albiglutide				1.065
TRULICITY dulaglutide				

Tableau 4. *Volume d'utilisation belge des agonistes du récepteur du GLP-1*

Volume d'utilisation belge des agonistes du récepteur du GLP-1 (millions DDD)				
	2012	2013	2014	2015
Classe des agonistes du récepteur du GLP-1	3,5	4,0	4,6	5,8
BYETTA exénatide	1,2	1,0	0,8	0,5
BYDUREON exénatide, microsphères			0,4	1,7
VICTOZA liraglutide	2,3	3,0	3,2	3,2
LYXUMIA lixisénatide		0,0	0,2	0,3
EPERZAN albiglutide				0,1
TRULICITY dulaglutide				

Tableau 5. *Dépenses INAMI pour les agonistes du récepteur du GLP-1*

Dépenses INAMI pour les agonistes du récepteur du GLP-1 (millions €)				
	2012	2013	2014	2015
Classe agonistes du récepteur du GLP-1	11,9	13,8	16,1	19,2
BYETTA exénatide	3,5	3,0	2,3	1,6
BYDUREON exénatide, microsphères			0,8	3,2
VICTOZA liraglutide	8,4	10,7	11,5	11,3
LYXUMIA lixisénatide		0,0	1,6	2,6
EPERZAN albiglutide				0,5
TRULICITY dulaglutide				

Remarque sur les 2 tableaux ci-dessus : suite à des arrondissements des montants individuels, la somme peut ne pas correspondre au montant total donné.

Il ressort de ces 3 tableaux que la classe des agonistes du récepteur du GLP-1est en croissance constante càd chaque année des milliers de nouveaux patients s'ajoutent.

i.8.3. Comment les données sur les agonistes du récepteur du GLP-1 se rapportent-elles sur l'ensemble de la pharmacothérapie antidiabétique ?

Les 3 tableaux suivants reprennent les données respectivement des nombres de patients, du volume d'utilisation et des dépenses INAMI en Belgique. Lorsqu'il est question du grand total, il est clair que l'ensemble de la pharmacothérapie antidiabétique porte sur toutes les formes du diabète, et donc pas seulement le diabète de type 2.

Tableau 6. *Nombres de patients diabétiques traités pharmacologiquement*

Nombres de patients diabétiques traités pharmacologiquement (N)				
	2012	**2013**	**2014**	**2015**
Classe des agonistes du récepteur du GLP-1	12.299	13.576	16.271	19.326
metformine	459.820	477.035	493.798	509.730
metformine en association fixe[2]	15.650	12.076	8.160	10.624
sulfonylurées	170.306	167.611	168.937	168.761
répaglinide	43.308	40.601	38.092	36.285
pioglitazone	1.757	1.453	1.246	1.137
gliptines	47.084	55.502	60.447	63.074
gliflozines			34	2.928
Total[3] **traitements oraux ± GLP-1 :**	530.014	546.878	560.584	575.009
GLP-1 en %	*2,3 %*	*2,5 %*	*2,9 %*	*3,4 %*
insulines et analogues d'insuline	144.366	147.211	149.645	152.026
Grand total[4] **médicaments:**	602.763	620.259	634.708	649.489
GLP-1 en %	*2,0 %*	*2,2 %*	*2,6 %*	*3,0 %*

Rappelons qu'énormément de patients prennent plus qu'un principe actif pour traiter leur diabète. Il ne faut pas additionner les nombres de patients des différentes classes pharmacologiques, si non, un double comptage de patients se fait directement.

Le nombre de patients traités par un agoniste du récepteur du GLP-1augmente chaque année en nombre absolu et en pourcentage de l'ensemble de tous les patients diabétiques de ce pays.

Tableau 7. *Volume d'utilisation de médicaments antidiabétiques*

Volume d'utilisation de médicaments antidiabétiques (millions DDD)				
	2012	**2013**	**2014**	**2015**
Classe des agonistes du récepteur du GLP-1	3,5	4,0	4,6	5,8
metformine	96,0	100,3	104,1	107,8
metformine en association fixe[5]	3,1	3,7	2,3	3,0
sulfonylurées	60,6	60,9	62,2	62,9
répaglinide	11,5	10,6	9,8	9,2
pioglitazone	0,5	0,4	0,3	0,3
gliptines	13,1	16,0	17,9	19,1
gliflozines			0,0	0,3
Total[6] **traitements oraux ± GLP-1 :**	188,3	195,9	201,2	208,4
GLP-1 en %	*1,9 %*	*2,0 %*	*2,3 %*	*2,8 %*
insulines et analogues d'insuline	66,7	68,1	69,1	70,3
Grand total[7] **médicaments:**	255,0	263,9	270,3	278,6
GLP-1 en %	*1,4 %*	*1,5 %*	*1,7 %*	*2,1 %*

[2] Metformine en association fixe: GLUCOVANCE; JANUMET; EUCREAS; KOMBOGLYZE; JENTADUETO; VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY.
[3] Code ATC A10B Médicaments hypoglycémiants PO et incrétinomimétiques
[4] Code ATC A10 Médicaments hypoglycémiants
[5] Metformine en association fixe: GLUCOVANCE; JANUMET; EUCREAS; KOMBOGLYZE; JENTADUETO; VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY.
[6] Code ATC A10B Médicaments hypoglycémiants PO et incrétinomimétiques
[7] Code ATC A10 Médicaments hypoglycémiants

Remarque sur le tableau ci-dessus et celui-ci-dessous : suite à des arrondissements des montants individuels, la somme peut ne pas correspondre au montant total donné.

Le volume d'utilisation des agonistes du récepteur du GLP-1augmente chaque année que ce soit exprimé en nombre absolu (millions DDD) ou en pourcentage du volume total de la pharmacothérapie antidiabétique. La proportion de volume des agonistes du récepteur du GLP-1, qui se situe entre 2 à 3 % du volume total, est en rapport avec le nombre de patients diabétiques traités.

Tableau 8. *Dépenses INAMI des médicaments antidiabétiques*

Dépenses INAMI des médicaments antidiabétiques (millions €)				
	2012	**2013**	**2014**	**2015**
Classe des agonistes du récepteur du GLP-1	11,9	13,8	16,1	19,2
metformine	20,9	21,7	22,8	23,2
metformine en association fixe[8]	2,6	3,1	3,2	4,3
sulfonylurées	11,8	10,8	11,0	10,7
répaglinide	3,8	3,3	3,0	2,8
pioglitazone	0,6	0,4	0,3	0,3
gliptines	19,3	22,9	25,4	27,0
gliflozines[9]			0,0	0,9
Total[10] **traitements oraux ± GLP-1 :**	71,0	76,0	81,8	88,3
GLP-1 en %	*16,8 %*	*18,2 %*	*19,7 %*	*21,7 %*
insulines et analogues d'insuline	79,0	81,0	82,8	85,1
Grand total[11] **médicaments:**	150,0	157,0	164,7	173,3
GLP-1 en %	*7,9 %*	*8,8 %*	*9,8 %*	*11,1 %*

Les dépenses INAMI pour la classe des agonistes du récepteur du GLP-1 augmentent constamment aussi bien en montants absolus qu'en pourcentage du coût pharmaceutique total des médicaments antidiabétiques. Nous constatons que, pour l'année 2015, la classe des agonistes du récepteur du GLP-1 représentait 3,0 % des patients diabétiques, 2,1 % du volume pharmaceutique et déjà 11,1% du coût pharmaceutique. Exprimé par rapport au total des traitements oraux ± agonistes du récepteur du GLP-1, la disproportion des agonistes du récepteur du GLP-1 devient plus frappante : 3 % des patients sous agonistes du récepteur du GLP-1 représentent un coût pharmaceutique d'un cinquième des dépenses.

i.8.4. Combien de patients traités par un agoniste du récepteur du GLP-1 prennent de l'insuline ?

Pour la réponse à cette question, nous avons considéré les patients traités par un agoniste du récepteur du GLP-1 en 2015 dont le nombre est de N=19.326 patients. Afin de bien déterminer une réelle co-administration d'un agoniste du récepteur du GLP-1 et de l'insuline (ou un analogue d'insuline), l'année 2015 a été divisée en 4 trimestres. Ceci donne comme résultat :

[8] Metformine en association fixe: GLUCOVANCE; JANUMET; EUCREAS; KOMBOGLYZE; JENTADUETO; VIPDOMET; VOKANAMET; SYNJARDY.
[9] Comme le remboursement des gliflozines est conditionné à des ristournes tenues confidentielles, les montants indiqués ne reflètent pas nécessairement le coût réel pour l'assurance-maladie obligatoire.
[10] Code ATC A10B Médicaments hypoglycémiants PO et incrétinomimétiques
[11] Code ATC A10 Médicaments hypoglycémiants

Tableau 9. *Nombre de patients en 2015 co-traités agoniste du récepteur du GLP-1 + insuline/analogue d'insuline*

Nombre de patients en 2015 co-traités agoniste du récepteur du GLP-1 + insuline/analogue d'insuline			
N	Sans insuline	Avec insuline	Total pour l'année 2015
Trimestre 1	11.838	2.378	19.326
Trimestre 2	12.259	2.617	
Trimestre 3	12.244	2.602	
Trimestre 4	12.726	3.047	

Il en résulte que la majorité des patients traités avec un agoniste du récepteur du GLP-1 n'a pas été traitée simultanément avec de l'insuline. Rappelons que 3 des 6 agonistes GLP-1 ont le remboursement ensemble avec l'insuline : BYETTA, LYXUMIA et EPERZAN.

i.8.5. Est-ce que les patients traités par un agoniste du récepteur du GLP-1 sont suivis dans le trajet de soins diabète de type 2?

Pour identifier un patient dans la banque de données pharmaceutique Pharmanet (INAMI) comme étant suivi dans le trajet de soins diabète de type 2, la méthode suivante a été appliquée : Un patient était considéré comme suivi dans le trajet de soins lorsqu'au moins une prestation pharmaceutique typique du trajet de soins a été facturée au cours de l'ensemble de la période 2012-2015. Il s'agit des prestations pharmaceutiques de type délivrance de tigettes, glucomètre et autres[12]. De cette façon, la banque de données Pharmanet nous donne un nombre de patients dans le trajet de soins de 22.971 en 2012, 26.796 en 2013, 30.758 en 2014 et de 35.797 en 2015. Comme nous avons pu constater, il manque environs 20% des patients suivis dans le trajet de soins. Par conséquent, les chiffres que nous vous donnons ci-dessous n'est donc une approximation (mais tout de même de 80%) des patients dans le trajet de soins diabète de type 2.

Tableau 10. *Groupe de patients traités par un agoniste du récepteur du GLP-1 et suivis dans le trajet de soins diabète de type 2*

Groupe de patients traités par un agoniste du récepteur du GLP-1 et suivis dans le trajet de soins diabète de type 2 (°)				
	2012	**2013**	**2014**	**2014**
Nombre de patients: N absolu et % du total	7.384 *(60%)*	8.529 *(63%)*	10.137 *(62%)*	11.570 *(60%)*
Volume: millions DDD et % du total	2,3 *(66%)*	2,7 *(67%)*	3,0 *(65%)*	3,7 *(64%)*
Dépenses INAMI : millions € et % du total	7,6 *(64%)*	9,2 *(67%)*	10,8 *(67%)*	12,5 *(65%)*

(°) Méthode d'extraction n'étant pas 100% correcte, voir texte sur le degré de sous-estimation.

[12] La liste complète des prestations pharmaceutiques liées au trajet de soins diabète de type 2 contient les codes suivants: 754176, 754191, 754250, 754272, 757514, 757536, 757551 et 757573.

Le total mentionné dans le Tableau *(= 100 %)* fait référence à l'ensemble des agonistes du récepteur du GLP-1 en Belgique.

Même en tenant compte d'un certain degré de sous-estimation, il ressort que la grande majorité, sûrement ≥ 60% des patients traités par un agoniste du récepteur du GLP-1, sont suivis dans le trajet de soins diabète de type 2.

i.8.6. Où est-ce que la consommation belge de médicaments antidiabétiques se situe en Europe ?

Pour répondre à cette question, nous avons consulté la banque de données pharmaceutiques de l'OCDE[13]. La comparaison internationale s'est faite en utilisant le nombre de DDD par 1.000 habitants par jour, ce qui facilite évidemment une comparaison entre des pays. Les données sont disponibles pour l'année 2014 ; remarquons que la banque de données de l'OCDE ne dispose pas de chiffres français.
Les données disponibles pour les pays européens sont présentées par ordre croissant.

Tableau 11. *OCDE : Nombre de DDD prescrits pour 1.000 habitants par jour*

Pays européen (situation en 2014)	**Nombre de DDD[14] de médicaments antidiabétiques[15] prescrits pour 1.000 habitants par jour**
Autriche	40
Islande	42
Norvège	50
Danemark	53
Suède	57
Estonie	58
Portugal	65
Luxembourg	65
Belgique	66
Italie	66
Slovaquie	70
Espagne	71
Pays-Bas	74
Slovénie	74
Hongrie	76
Grèce	83
Allemagne	84
Royaume-Uni	84
République tchèque	85
Finlande	88

L'utilisation belge se situe entre une moindre consommation dans plusieurs pays scandinaves d'un côté et une importante consommation allemande, hollandaise et britannique p.ex. de l'autre côté.

[13] OCDE Organisation de Coopération et de Développement Economiques
[14] DDD Defined Daily Dose telle que définie par l'Organisation Mondiale de la Santé pour chaque médicament.
[15] Code ATC A10: tout médicament antidiabétique confondu.

Références

- Chambre des Représentants, Commission de la Santé Publique, Questions parlementaires sur l'utilisation des antidiabétiques en Belgique et réponses de la Ministre de la Santé Publique et Affaires Sociales. Séances du 25.5.2016 et du 8.7.2016.
- Banque de données pharmaceutiques de l'OCDE (OECD Organisation for Economic Cooperation and Development). Consultée en ligne sur le site web www.oecd.org.
- Lefèbvre PJ. Glucagon and its family revisited. Diabetes Care 1995;18:715-730.
- INAMI Conférence de consensus du 29.11.2012, Bruxelles. Prise en charge médicamenteuse efficiente du diabète de type 2 en première ligne de soins. http://www.inami.fgov.be/fr/publications/Pages/reunions-consensus-rapports-jury.aspx#.V9vdfK1f1LM

Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 17 novembre 2016, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

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

1.1. Quels objectifs ?

1.1.1. Objectifs généraux

1.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

Aucune étude de la littérature n'a été réalisée concernant ces données.

1.1.2.4.2. Avis de l'expert (Scheen 2016a)

La prise en charge du patient présentant un diabète de type 2 (DT2) a donc évolué au cours des 15 dernières années d'une vue relativement, voire exclusivement, glucocentrique à une approche dite globale ciblant tous les facteurs de risque (principalement l'hypertension artérielle et la dyslipidémie) et non plus seulement l'hyperglycémie (Ryden 2013, Fox 2015)

Le but principal du traitement consistera donc à prévenir ou, à tout le moins, ralentir l'évolution des différentes complications diabétiques, en faisant appel à une approche globale ciblant l'hyperglycémie et tous les facteurs de risque, en ce compris le tabagisme et les principales composantes du syndrome métabolique (Scheen 2012, Scheen 2005). L'étude danoise STENO-2 a été particulièrement exemplative à cet égard, démontrant une réduction des complications diabétiques graves, notamment cardiovasculaires, de plus de 50 % grâce à cette approche globale (Gaede 2003, Gaede 2008). Un résumé des conseils pour une bonne prise en charge des patients présentant un diabète de type 2, rédigé par l'American Diabetes Association (ADA) à l'intention des médecins de première ligne, a été publié récemment (Chamberlain 2016).

1.1.2. Valeurs cibles de glycémie

1.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Tableau 12. *Valeurs cibles de référence, valeurs cibles plus strictes et moins strictes, pour $HbA_{1c,}$ selon les guides de pratique clinique*

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. Avis de l'expert (Scheen 2016a, Van Gaal 2016)

1.1.2.2.1. Scheen

D'un point de vue médical, les diabétologues ont prôné une valeur cible d'HbA_{1c} inférieure à 7 %, dans toute la mesure du possible. Il est maintenant admis que cette valeur doit être individualisée en fonction des caractéristiques du patient, point bien mis en exergue par l'avis des experts de l'ADA et de l'EASD (Inzucchi 2012, Inzucchi 2015b). Si une valeur plus basse peut être atteinte, sans risque hypoglycémique, chez un sujet DT2 relativement jeune, la cible idéale peut encore être plus basse (par exemple, <6,5 %). Par contre, chez un sujet plus âgé, avec diverses comorbidités et un risque accru d'hypoglycémie, une valeur plus élevée de l'ordre de 8 % peut être tolérée. Par ailleurs, plutôt que se focaliser sur la seule HbA_{1c}, il est de plus en plus habituel d'utiliser un critère combinant à la fois efficacité et sécurité : le plus utilisé est l'atteinte de la valeur cible d'HbA_{1c} sans prise de poids et sans hypoglycémie. Ce critère a particulièrement été utilisé dans les études avec les agonistes du récepteur du GLP-1 (Ross 2015).

Tableau 13. *Recommandations de l'expert pour le contrôle glycémique chez le patient diabétique (Adapté des références Ryden 2013 et Scheen 2013a)*

Recommandations	Classe	Niveau de preuve
L'abaissement de la glycémie doit être instauré de manière individualisée, en prenant en compte la durée de diabète, les comorbidités et l'âge du patient	I	C
Il faut rechercher un contrôle strict de la glycémie, en ciblant une HbA_{1c} proche de la normale (<7,0% ou <53 mmol/mol) pour diminuer les complications microvasculaires chez les patients avec DT1 et DT2	I	A
Un taux d'HbA_{1c} ≤ 7,0% (≤ 53 mmol/mol) devrait être ciblé pour la prévention des maladies CV chez les patients avec DT1 et DT2	IIa	C

Un schéma insulinique basal-prandial, combiné avec une autosurveillance fréquente de la glycémie, est recommandé pour optimiser le contrôle de la glycémie chez les patients DT1 (d'autres schémas d'insulinothérapie peuvent être utilisés chez les patients DT2)	I	A
La metformine doit être considérée comme traitement de première ligne chez les patients DT2, après évaluation de la fonction rénale	IIa	B

DT2 : diabète de type 2. DT1 : diabète de type 1. CV : cardio-vasculaire.

1.1.2.2.2. Van Gaal

Tableau 14. *Cible visée pour les objectifs de traitement du diabète de type 2 (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.
[a]Includes less-stringent HbA_{1c} targets depending on the individual patient.

1.1.3. Objectifs non glycémiques

1.1.3.1. Poids

1.1.3.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

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

1.1.3.1.2. Avis de l'expert (Scheen 2016a)

La grande majorité des patients présentant un diabète de type 2 (DT2) ont un surpoids et une obésité, qui contribue à aggraver le pronostic (Scheen 2014) et il est donc capital de considérer la problématique de l'obésité et celle du DT2 de concert (Cefalu 2015). Dès lors, l'obtention d'une perte de poids est un objectif important chez les patients DT2 obèses, ainsi qu'en témoigne le succès de la chirurgie bariatrique après échec des mesures hygiéno-diététiques.

La perte de poids obtenue chez les patients DT2 non seulement améliore l'équilibre glycémique, mais exerce aussi un effet favorable sur d'autres facteurs de risque comme la pression artérielle et la

dyslipidémie. Contrairement à ce qui été rapporté pour les autres facteurs de risque qui viennent d'être discutés, il n'y a pas de score de preuve ni de niveau de recommandation concernant le contrôle du poids dans les recommandations européennes (Ryden 2013). Cependant, il a été rapporté récemment qu'éviter une prise de poids chez le patient DT2, tout en maintenant un bon contrôle glycémique, permet de réduire significativement les coûts liés à des interventions médicales (Nichols 2016).

1.1.3.2. Pression artérielle

1.1.3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

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

Tableau 15. *Pressions artérielles systoliques et diastoliques cibles selon les GPC*

	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. Ce que dit la réunion de consensus du 5 novembre 2015 « L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle » ?

En ce qui concerne la « valeur cible pour le traitement de l'hypertension chez un adulte atteint de diabète de type 2 », référez-vous au point « 3.4.1.2.3. Conclusion du jury » :

Les guides de pratique clinique proposent des pressions artérielles systoliques et diastoliques plus strictes, ce qui étonne le jury. Les RCTs analysés par le groupe bibliographique ne montrent généralement pas d'avantages d'une cible tensionnelle plus stricte. Le niveau de preuve de ces études varie de très faible à modéré. L'étude Cochrane est en faveur d'une cible tensionnelle classique par rapport à une cible tensionnelle stricte. Or, cette analyse Cochrane reprend les études mentionnées dans les guides de pratique européens ainsi que d'autres études publiées après les guides de pratique. C'est pourquoi le jury recommande de garder une cible de <140 mmHg et <90 mmHg. *(GRADE C, forte recommandation)*

1.1.3.2.3. Avis de l'expert (Scheen 2016a)

Le contrôle de la pression artérielle améliore sensiblement le pronostic cardiovasculaire dans la population générale, et, peut-être encore davantage, chez les patients diabétiques (Ferrannini 2012, Mancia 2013, Scheen 2016b). Cependant, les cibles proposées sont devenues moins strictes, en particulier chez le patient diabétique coronarien, avec comme objectif d'abaisser la pression en-dessous de 140/85 mm Hg (tableau 16) (Mancia 2013).

Tableau 16. *Recommandations de l'expert pour le contrôle de la pression artérielle (PA) chez le patient diabétique (Adapté des références Ryden 2013 et Scheen 2013a)*

Recommandations	Classe	Niveau de preuve
Le contrôle de la PA est recommandé chez les patients diabétiques hypertendus pour diminuer le risque d'événements CV	I	A
Le patient diabétique hypertendu doit être traité de manière individuelle en ciblant une PA inférieure à 140/85 mmHg	I	A
Il faut utiliser une combinaison d'agents antihypertenseurs pour obtenir le contrôle de la PA	I	A
Un bloqueur du système RAA (IEC ou ARA) est le premier choix dans le traitement de l'hypertension chez le patient diabétique, en particulier en présence d'une protéinurie ou d'une microalbuminurie	I	A
L'administration simultanée de deux bloqueurs du système RAA doit être évitée chez les patients diabétiques	III	B

CV : cardio-vasculaire. RAA : rénine-angiotensine-aldostérone. IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion. ARA : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine.

1.1.3.3. Lipides

1.1.3.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

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

Tableau 17. *Valeurs de LDL-C cibles chez les diabétiques avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire supplémentaires selon les GPC*

	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. Ce que dit la réunion de consensus du 22 mai 2014 - « L'usage rationnel des hypolipidémiants » ?

En ce qui concerne la question : « Existe-il des valeurs spécifiques qui sont validées pour les composants des lipides (LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, autres ...) ? », se référer au point « 2.4.3. Conclusion du jury » :

Les guides de pratique sont d'un niveau de preuve bas parce qu'ils ne sont pas fondés sur des essais contrôlés et qu'ils sont le seul résultat de réunions d'experts. Ni les experts ni le groupe bibliographique n'ont proposé des valeurs cibles validées cliniquement.

Recommandation

Nous ne recommandons pas de dosage systématique des paramètres biologiques (CT, LDL-C…) en vue d'atteindre une valeur cible, mais il peut être réalisé pour évaluer et améliorer l'observance du patient dans le cadre de la relation médecin-patient.

Concernant la question portant sur « L'efficacité réelle et la sécurité pour certains sous-groupes de patients », la décision du jury au point 4.2.3 concernant les patients atteints de diabète est la suivante :
Le jury recommande de considérer tous les patients atteints de diabète de type 1 et de type 2 présentant des signes de microangiopathie ou un facteur de risque majeur associé comme des patients à risque très élevé de complications cardiovasculaires.

Les valeurs cibles pour le cholestérol proposées dans la littérature sont provisoires et basées sur un consensus.

Le jury recommande de continuer la thérapie en cas de diabète de type 2 nouvellement apparu sous une thérapie aux statines *(GRADE B, forte recommandation)*.

Lorsqu'on décide de commencer une thérapie, il faut tenir compte du profil du patient (espérance de vie, état nutritionnel, comorbidité…) et d'autres facteurs de risque, lesquels doivent être pris en charge correctement.

1.1.3.3.3. Avis de l'expert (Scheen 2016a)

Les dernières recommandations européennes concernant la prise en charge des dyslipidémies, dans la population générale et chez les patients diabétiques, ont été publiées en 2011 (Reiner 2011). Les américains ont proposé, en 2013, des recommandations quelque peu différentes, privilégiant notamment une baisse de 50 % du taux de cholestérol LDL plutôt que l'atteinte d'une valeur cible (Stone 2014). Cependant, pour différentes raisons explicitées dans un article précédent (Descamps 2014), un groupe d'experts multidisciplinaires belges a décidé de se conformer aux recommandations européennes (Reiner 2011). Les patients diabétiques ont un statut particulier dans ces recommandations et sont classés en deux catégories, à très haut risque cardiovasculaire ou à haut risque cardiovasculaire. Chez les patients à très haut risque (cumul de plusieurs facteurs de risque, présence d'une complication cardiovasculaire, atteinte d'un organe cible, insuffisance rénale y compris une microalbuminurie ou protéinurie) la valeur cible du LDL cholestérol est < 70 mg/dL ou un abaissement du taux initial d'au moins 50%. Chez les patients à haut risque cardiovasculaire, elle est < 100 mg/dL. La concentration de cholestérol non-HDL peut constituer une cible alternative chez le patient diabétique.

Tableau 18. *Recommandations de l'expert pour le contrôle du profil lipidique chez le patient diabétique de type 2 (DT2) (Adapté des références Ryden 2013 et Scheen 2013a)*

Recommandations	Classe	Niveau de preuve
Utiliser une statine chez les patients avec DT2 à très haut risque (atteinte CV documentée, insuffisance rénale sévère, un ou plusieurs facteurs de risque CV et/ou atteinte d'un organe cible) avec un objectif de cholestérol LDL <70 mg/dL (<1,8 mmol/L) ou, à défaut, une réduction ≥ 50% du cholestérol LDL	I	A

Utiliser une statine chez les patients DT2 à haut risque (sans autre facteur de risque CV et sans lésion d'organe cible) avec un objectif de cholestérol LDL <100 mg/dL (<2,5 mmol/L)	I	A
Il peut être considéré comme objectif secondaire d'atteindre un cholestérol non-HDL <100 mg/dL) (<2,6 mmol/L) chez les patients diabétiques à très haut risque et <130 mg/dL (<3,3 mmol/L) chez les patients diabétiques à haut risque	IIb	C
Intensifier le traitement par statine avant d'envisager l'introduction d'une thérapie combinée avec ézétimibe	IIa	C
Il n'est pas recommandé actuellement d'utiliser des médicaments qui augmentent le cholestérol HDL pour prévenir les maladies CV chez les DT2	III	A

CV : cardiovasculaire.

1.1.3.4. Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire

1.1.3.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Aucune étude de la littérature n'a été réalisée concernant ces données.

1.1.3.4.1. Avis de l'expert (Scheen 2016a)

Les patients atteints de diabète de type 2 sont davantage à risque d'accidents thrombotiques. La nécessité de prescrire un traitement antiagrégant plaquettaire chez tout patient diabétique et le choix du meilleur médicament ou de la meilleure combinaison thérapeutique ont fait l'objet de débats. Selon les dernières recommandations (Ryden 2013), la prescription d'aspirine ne doit pas être indiquée chez les patients diabétiques à faible risque cardiovasculaire. Elle peut être envisagée, sur une base individuelle, en prévention primaire chez les patients diabétiques à très haut risque cardiovasculaire et s'impose de façon systématique en prévention secondaire, à la dose journalière de 75-160 mg. Le recours à d'autres antiagrégants plaquettaires plus puissants (clopidogrel, prasugrel, ticagrélor) peut s'envisager dans des circonstances particulières (tableau 19).

Tableau 19. *Recommandations de l'expert concernant le traitement antiagrégant plaquettaire chez le patient diabétique. (Adapté des références Ryden 2013 et Scheen 2013a)*

Recommandations	Classe	Niveau de preuve
Le traitement antiplaquettaire avec l'aspirine chez les patients diabétiques à faible risque cardiovasculaire n'est pas recommandé	III	A
Le traitement antiplaquettaire, en prévention primaire, chez les patients diabétiques à haut risque doit être considéré au cas par cas	IIb	C
L'aspirine, à une dose de 75 à 160 mg/jour, est recommandée chez les patients diabétiques en prévention secondaire	I	A
Un antagoniste des récepteurs P2Y12 est recommandé chez les patients diabétiques après un syndrome coronarien aigu (durant une année) et chez ceux soumis à une angioplastie (la durée dépend du type de stent) Chez les patients ayant bénéficié d'une angioplastie pour syndrome coronarien aigu, la préférence doit être donnée au prasugrel ou au ticagrélor	I	A
Le clopidogrel est recommandé comme une thérapie antiplaquettaire alternative en cas d'intolérance à l'aspirine	I	B

1.1.3. Conclusion du jury

Le diabète de type 2 est une affection complexe qui se caractérise par une pathogénie beaucoup plus complexe que ce que l'on pensait dans le modèle classique d'insulinorésistance/défaillance des cellules bêta**.** Comme mécanisme central, on trouve, plus que ce que l'on ne le pensait précédemment, la régression progressive de l'activité des cellules bêta, entraînant une dégradation progressive du contrôle métabolique et généralement la nécessité d'une intensification progressive du traitement.

Le mécanisme pathogène complexe et les nombreuses comorbidités et complications font de ce traitement du diabète de type 2 un enjeu complexe.

Tous les GPC déclarent qu'un traitement efficace du diabète de type 2 doit être recherché. À cet égard, il convient non seulement de tenir compte des objectifs glycémiques mais aussi avec des objectifs qui touchent au domaine de la pression artérielle, des lipides et d'un mode de vie sain, y compris de la perte de poids. L'étude STENO 2 suggère qu'une approche multifactorielle des patients diabétiques du type 2 (avec microalbuminurie) donne une réduction effective tant des critères de jugement cardiovasculaires forts que de la mortalité.

L'objectif glycémique visé se fonde en premier lieu sur la détermination du taux de HbA_{1c} pourvu qu'il puisse être déterminé de manière fiable. Si ce n'est pas possible, par exemple en cas d'insuffisance rénale, d'anémie, etc., nous utilisons les valeurs cibles pour la glycémie postprandiale et la glycémie à jeun. Ces dernières sont également utilisées pour une adaptation du traitement en cas de variabilité importante de la glycémie et/ou en cas de fréquence trop importante d'hypoglycémies.

La diversité de l'état clinique des patients atteints de diabète de type 2 est telle qu'elle nécessite une individuation des valeurs cibles. Les critères d'individualisation seront discutés plus loin.

Le jury recommande, dans le cadre du suivi de la plupart des textes de consensus et textes d'opinion :
- De viser pour cible générale une valeur d'HbA_{1c} inférieure à 7 %.
- En cas de valeur cible plus stricte, on choisit une valeur inférieure à 6,5 %
- et, en cas valeur cible moins stricte, on vise une valeur jusqu'à 8 % *(GRADE B, forte recommandation)*.

Pour les valeurs cibles de pression artérielle, le jury s'appuie sur la littérature et sur la décision du jury de la réunion de consensus « L'utilisation rationnelle de médicaments en cas d'hypertension artérielle, réunion du 11/05/2015 » : valeur cible de la pression artérielle < 140/90 mmHg (GRADE C, recommandation forte). En cas de complications microvasculaires, particulièrement de microalbuminurie, ou en cas de risque cérébrovasculaire élevé et/ou d'antécédents cardiovasculaires, une pression diastolique de 85 mmHg est recherchée *(faible recommandation)*.

Concernant les lipides, le jury reprend le texte du consensus sur les lipides (Réunion de consensus du 22 mai 2014 - L'utilisation rationnelle des médicaments hypolipidémiants) : le jury ne recommande pas de détermination périodique de paramètres biologiques (CT, LDL-C,...) en vue d'atteindre une valeur cible mais cette option peut être mise œuvre pour évaluer l'observance thérapeutique du patient et l'améliorer dans le cadre de la relation médecin-patient. *(Faible recommandation).*

Le jury recommande de considérer comme des patients à risque élevé à très élevé de complications cardiovasculaires tous les patients atteints de diabète de type 2 et tous les patients atteints de diabète de type 1 qui présentent des signes de microangiopathie ou un facteur de risque majeur associé.

Les valeurs cibles pour le cholestérol qui sont préconisées dans la littérature sont données à titre indicatif et fondées sur un consensus.

Les mesures hygiéno-diététiques sont essentielles dans le cadre du contrôle du diabète, mais aussi dans le cadre de la prévention des maladies cardiovasculaires en général : ces mesures doivent être discutées à chaque consultation.

Objectifs de poids :
- Chez des patients ayant un IMC initial > 25 kg/m², on vise une réduction de poids de 5-10 %.
- Chez des patients ayant un IMC < 25 kg/m², on vise une stabilisation du poids.

Objectifs de style de vie :
- L'arrêt du tabagisme doit être visé chez tout patient diabétique.
- Activité physique : viser une activité physique modérée, au minimum 150 minutes par semaine

Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire : uniquement chez des personnes atteintes d'une pathologie cardiovasculaire.

Tableau 20. *En résumé : valeurs cibles générales*

Paramètre	Cible
HBA_{1C}	7 %
Glycémie à jeun	70-130 mg/dL
Glycémie postprandiale	<180 mg/dL
Pression artérielle	140/90 mmHg 140/85 mmHg en cas de complications microvasculaires et/ou de risque cérébrovasculaire élevé
Adaptations du mode de vie	Réduction de poids de 5-10 % si IMC > 25 kg/m² Activité physique : 150 minutes/semaine Arrêt de tabagisme
Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire	Seulement en cas de maladie cardiovasculaire

1.2. Comment atteindre les objectifs ?

1.2.1. Comment atteindre les objectifs généraux ?

1.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

Aucune étude de littérature n'a été consacrée à ce sujet.

1.2.1.2. Avis de l'expert (Scheen 2016a)

Le traitement doit faire la part belle aux mesures hygiéno-diététiques qui sont essentielles dans la prise en charge d'un patient atteint de diabète de type 2. Elles comprennent le régime alimentaire et l'exercice physique (Look 2013).

Il convient de promouvoir le respect d'une alimentation équilibrée, souvent restreinte en calories pour favoriser une perte de poids (chez les patients en surpoids ou obèses, qui représentent 80 % des personnes avec un diabétique de type 2), en graisses saturées et en sucres à index glycémique élevé. La

pratique régulière d'une activité physique est également recommandée, chez des patients le plus souvent très sédentaires. (Colberg 2010)

Les moyens à utiliser pour accroître le taux de réussite d'une approche globale du patient adulte atteint de diabète de type 2 doivent faire appel à deux grandes approches complémentaires, à la fois individuelles centrées sur le « soigné » et collective impliquant les « soignants » : d'une part, une implication et une motivation du patient grâce à une « éducation thérapeutique » prodiguée si possible par une équipe multidisciplinaire (ou mieux interdisciplinaire), en insistant sur l'adhérence au traitement (Scheen 2010) ; d'autre part, une meilleure intégration des soins procurés par les médecins de première et seconde ligne et par l'ensemble du personnel paramédical dans une approche dite de « shared care » *(soins partagés)*, évitant l'inertie clinique (Goderis 2015).

Du point de vue du patient, il est essentiel qu'il s'implique personnellement dans son traitement (« empowerment ») (Khazrai 2015). Il sera d'autant plus motivé qu'il sera bien « éduqué » quant aux objectifs et modalités du traitement. La préservation et l'amélioration de la qualité de vie sont sans doute des priorités, certes subjectives mais importantes à prendre en compte.

L'amélioration du style de vie reste la pierre angulaire de l'approche du sujet diabétique à risque ou déjà atteint d'une pathologie cardiovasculaire. Cette stratégie a été testée dans l'étude LOOK-AHEAD, avec un certain succès même s'il n'a pas été possible de démonter une réduction de la mortalité cardiovasculaire après un suivi sans doute trop court d'environ 9,6 années. L'objectif est d'arrêter le tabagisme, de privilégier une alimentation plus saine, de type méditerranéen (Esposito 2014), et de favoriser la pratique régulière d'une activité physique (Colberg 2010) (tableau 21). La quantité et, surtout, le type de graisses ingérées sont importants à considérer. En cas d'excès de poids ou d'obésité, l'obtention d'un amaigrissement ne peut être que bénéfique avec un impact positif simultanément sur plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire chez le patient DT2 et sur le risque de développer un DT2 chez les personnes pré-diabétiques (voir plus loin : chapitre 1.1.3.1.2.). La pratique régulière d'une activité physique adaptée à chaque patient doit être également conseillée, avec la mise en évidence d'une amélioration, non seulement de la glycémie, mais aussi d'une série de facteurs de risque cardiovasculaire (Colberg 2010).

Le respect des mesures hygiéno-diététiques permet de réduire le recours aux traitements pharmacologiques, notamment anti-hyperglycémiants (Esposito 2014). Force est cependant de constater que les efforts consentis sont insuffisants, non seulement de la part des patients, pas toujours motivés, mais aussi au niveau de notre société de consommation, favorisant une nourriture riche et la sédentarité.

Tableau 21. *Mesures hygiéno-diététiques recommandées par l'expert chez le patient diabétique. (Adapté des références Ryden 2013 et Scheen 2013a)*

Recommandations	Classe	Niveau de preuve
L'arrêt du tabac, avec l'aide d'une structure spécialisée, est recommandé chez tous les sujets atteints de diabète sucré et d'intolérance au glucose	I	A
Pour la prévention du DT2 et le contrôle du diabète, - La consommation totale de lipides est <35% - Les matières grasses saturées sont <10% - Les acides gras mono-insaturés sont > 10% de l'énergie totale	I	A
Pour la prévention du DT2 et le contrôle du diabète, l'apport en fibres alimentaires devrait être > 40 g/jour (ou 20g/1000 Kcal/jour)	I	A
Tout régime visant à réduire l'apport calorique peut être recommandé afin d'abaisser un poids corporel excessif chez le patient diabétique	I	B

L'apport supplémentaire de vitamines ou d'oligo-éléments, en vue de réduire le risque de DT2 ou de maladies CV chez le patient diabétique n'est pas recommandé	III	B
Une activité physique modérée à vigoureuse supérieure à 150 min / semaine est recommandée pour la prévention et le contrôle du DT2 et la prévention des maladies CV dans le diabète	I	A
Un entraînement par des exercices physiques en aérobie et en résistance (de préférence en combinaison) est recommandé dans la prévention du DT2 et le contrôle du diabète	I	A

DT2: diabète de type 2. CV: cardiovasculaire.

Conclusion de l'expert :
Des progrès considérables ont été réalisés au cours des 20 dernières années ainsi qu'en témoignent les courbes actuarielles de réduction des complications cardiovasculaires au cours du temps, réduction plus marquée dans la population DT2 que dans la population générale non diabétique (Gregg 2014).

1.2.2. Comment atteindre les objectifs glycémiques ?

1.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

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

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

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

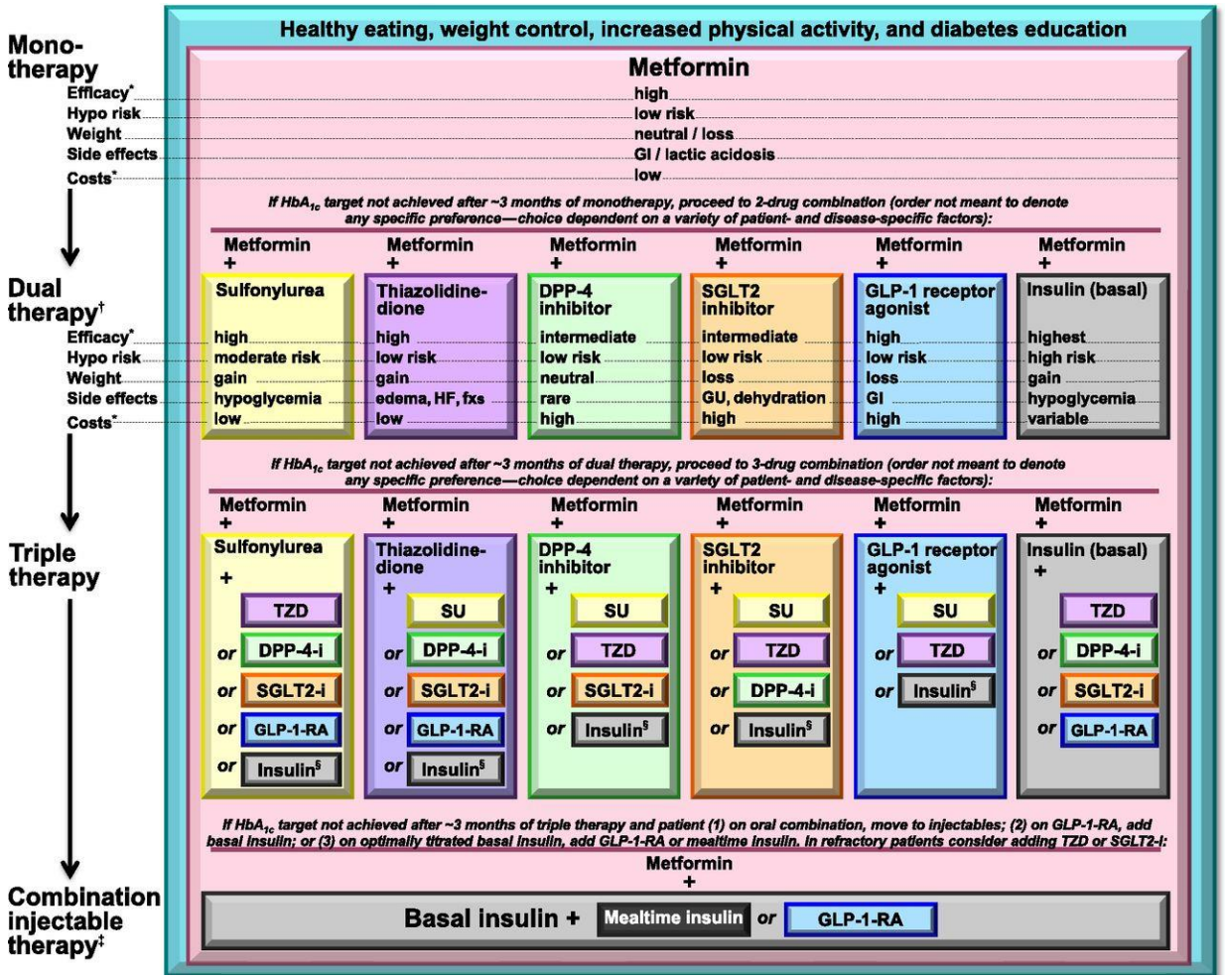
Dans un GPC, un agoniste du récepteur du GLP-1 n'est un choix possible qu'en trithérapie, après échec d'une bithérapie avec deux autres médicaments per os (Domus Medica 2015).

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

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

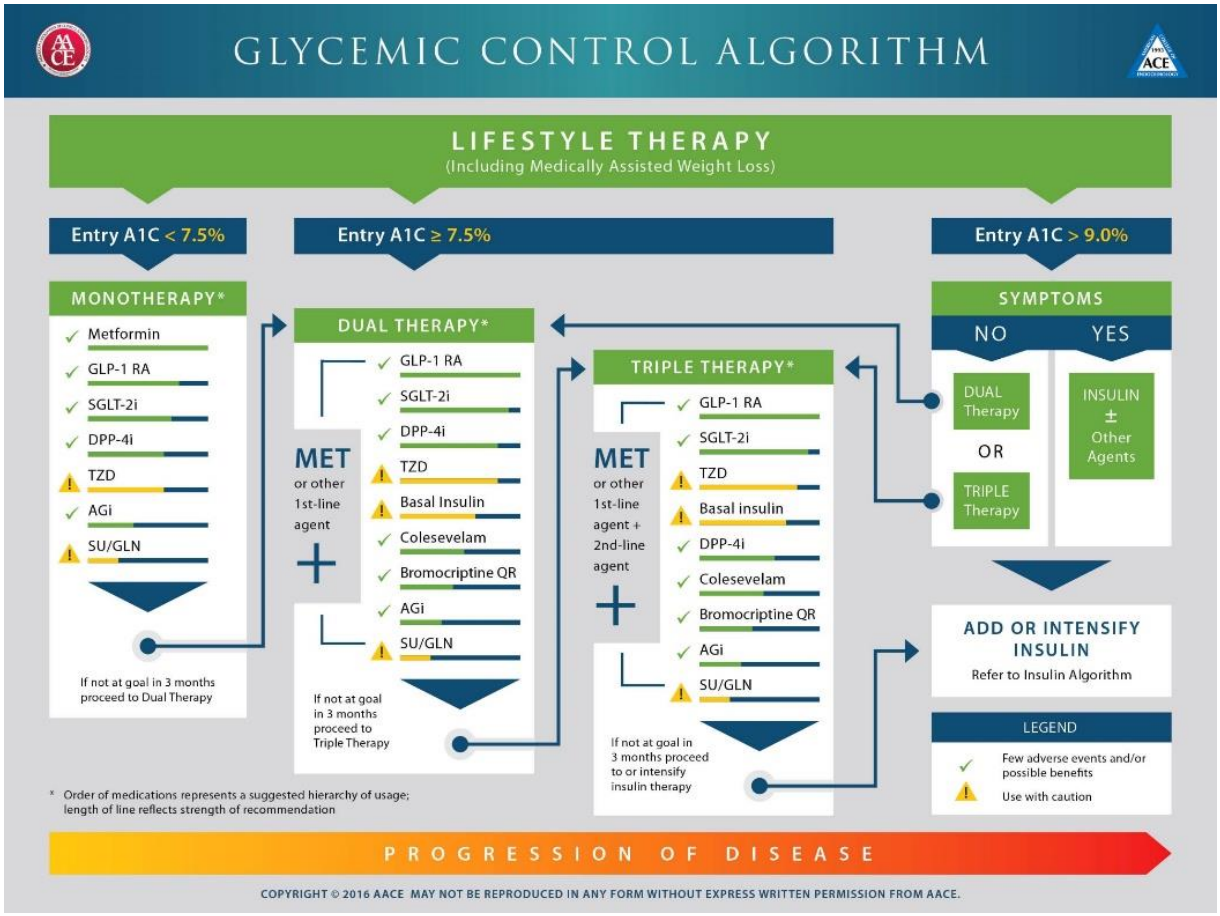
Le tableau ci-dessous, qui a également été cité par un certain nombre d'experts, provient du guide de pratique clinique de l'ADA/EASD de 2015.

Tableau 22. *GPC ADA/EASD (Inzucchi 2015b)*



Le tableau ci-dessous provient du guide de pratique clinique AACE/ACE. Le jury a opté pour le tableau du guide de pratique clinique 2016, cité par l'expert, en remplacement du tableau guide de pratique clinique 2015, qui se retrouve dans la recherche de la littérature (en raison de la date de recherche de l'étude de la littérature).

Tableau 23. *GPC AACE/ACE (Handelsman 2015)*



1.2.2.2. Avis de l'expert (Scheen 2016a, Van Gaal 2016)

1.2.2.2.1. Scheen

Dans la plupart des cas, lorsque le diagnostic de DT2 est posé, l'insulinosécrétion s'épuise progressivement dans les années qui suivent, ce qui conduit à une dégradation quasi inéluctable de l'équilibre glycémique et impose une intensification progressive du traitement anti-hyperglycémiant. Dans ce cas, la prise en charge sera plus complexe, plus onéreuse et, hélas aussi, moins performante.

Le traitement doit faire la part belle aux mesures hygiéno-diététiques qui sont essentielles dans la prise en charge d'un patient DT2. Elles comprennent le régime alimentaire et l'exercice physique (Look 2013). Il convient de promouvoir le respect d'une alimentation équilibrée, souvent restreinte en calories pour favoriser une perte de poids (chez les patients en surpoids ou obèses, qui représentent 80 % des personnes avec un DT2), en graisses saturées et en sucres à index glycémique élevé. La pratique régulière d'une activité physique est également recommandée, chez des patients le plus souvent très sédentaires (Colberg 2010).

Si ces mesures d'hygiène de vie ne suffisent pas, un traitement pharmacologique devra être instauré.

Comme déjà mentionné, le traitement avec l'évolution de la maladie, devient de plus en plus complexe, passant d'une monothérapie (la metformine étant le premier choix) à une bithérapie puis éventuellement une trithérapie orale, avec également la possibilité de recours à des médicaments injectables, à savoir, pendant longtemps, la seule insuline (avec différents schémas d'injection possibles) avec comme alternative, depuis quelques années, les agonistes des récepteurs du GLP-1 (Inzucchi 2012, Inzucchi 2015b, Garber 2016) . Ces traitements pharmacologiques visent à contrôler au mieux l'hyperglycémie, à jeun et en phase post-prandiale, de façon à maintenir les taux de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) aussi proches que possible des valeurs normales (approche individualisée recommandée), mais en évitant la survenue des hypoglycémies (voir ci-dessous) (Inzucchi 2012, Inzucchi 2015b, Garber 2016) .

Le traitement de l'hyperglycémie du patient DT2 a fait l'objet d'un « consensus statement » de la part d'un comité d'experts de l'ADA et de l'EASD publié en 2012 (Inzucchi 2012), actualisé en 2015 (Inzucchi 2015b). Ce document insiste sur une approche centrée sur le patient, en individualisant les cibles d'HbA_{1c} en fonction du profil spécifique de chaque patient, d'une part, et argumente le choix des approches pharmacologiques selon une escalade par étapes successives, d'autre part. Le niveau d'HbA_{1c} ciblé est généralement <7%, mais il faut tenir compte de l'âge du patient, de la durée de son diabète, du risque hypoglycémique et de la présence de comorbidités (tableau 13). La metformine est le premier choix chez le patient DT2, après vérification de la fonction rénale (Inzucchi 2012, Inzucchi 2015b). Depuis les résultats de la grand étude « United Kingdom Prospective Diabetes Study » (UKPDS), la metformine est considérée comme ayant le meilleur profil bénéfice/risque, en l'absence d'une insuffisance rénale sévère (<30 mL/minute de clairance) ou d'un état hémodynamique instable, et elle s'est montrée efficace et bien tolérée même dans des populations à risque (sujets âgés, coronariens, insuffisants rénaux légers à modérés, insuffisants cardiaques stables) (Scheen 2013b). Elle offre l'avantage de ne pas induire d'hypoglycémie, de ne pas faire prendre du poids (une légère baisse est même généralement observée) et d'être très peu coûteuse, ce qui en fait un premier choix incontesté. Par contre, il est plus difficile de choisir parmi les diverses combinaisons médicamenteuses en cas d'échec de la monothérapie par metformine, avec pas moins de six possibilités proposées au clinicien (et davantage encore aux Etats-Unis où des médicaments non commercialisés en Europe sont disponibles) (Inzucchi 2012, Inzucchi 2015b, Garber 2016). Le choix était basé sur une série de critères cliniques relativement « mous ».

1.2.2.2.2. Van Gaal

Selon le GPC AACE/ACE (American Association of Clinical endocrinologists), chez les patients qui viennent d'être diagnostiqués diabétiques, la cible individualisée elle-même est définie par les valeurs de base du contrôle métabolique du taux de HbA_{1c}.

Une monothérapie est recommandée en cas de taux de HbA_{1c} inférieur à 7,5 % et, en cas de taux de HbA_{1c} supérieur à 7,5 %, on recommandera une bithérapie initiale, où l'AAC indique un ordre de préférence spécifique de traitement comprenant l'utilisation précoce d'agonistes du récepteur du GLP-1. Il est même fait mention de trithérapie initiale en cas de valeurs de base très élevées.

1.2.3. Comment atteindre les cibles non glycémiques ?

1.2.3.1. Poids

1.2.3.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

Aucune étude de littérature n'a été consacrée à ce sujet.

1.2.3.1.2. Avis de l'expert (Scheen 2016a)

Tableau 24. *Mesures hygiéno-diététiques recommandées par l'expert chez le patient diabétique (Adapté des références Ryden 2013 et Scheen 2013a)*

Recommandations	Classe	Niveau de preuve
Pour la prévention du DT2 et le contrôle du diabète, - La consommation totale de lipides est <35% - Les matières grasses saturées sont <10% - Les acides gras mono-insaturés sont > 10% de l'énergie totale	I	A
Pour la prévention du DT2 et le contrôle du diabète, l'apport en fibres alimentaires devrait être > 40 g/jour (ou 20 g/1000 kcal/jour)	I	A
Tout régime visant à réduire l'apport calorique peut être recommandé afin d'abaisser un poids corporel excessif chez le patient diabétique	I	B

1.2.3.2. Pression artérielle

1.2.3.2.1. Que dit l'étude de la littérature?

Aucune étude de littérature n'a été consacrée à ce sujet.

1.2.3.2.2. Avis de l'expert (Scheen 2016a)

Le contrôle de la pression artérielle améliore sensiblement le pronostic cardiovasculaire dans la population générale, et, peut-être encore davantage, chez les patients diabétiques (Ferrannini 2012, Mancia 2013, Scheen 2016b). Cependant, les cibles proposées sont devenues moins strictes, en particulier chez le patient diabétique coronarien, avec comme objectif d'abaisser la pression en-dessous de 140/85 mmHg (tableau 16) (Mancia 2013). Une combinaison d'antihypertenseurs est souvent nécessaire, mais doit toujours comprendre un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS), a fortiori s'il existe une microalbuminurie ou une protéinurie. Le double blocage du système RAAS n'est plus recommandé chez le patient diabétique. Un traitement par bêta-bloquant cardiosélectif n'est pas contre-indiqué chez le patient diabétique, même traité par insuline, s'il existe une indication cardiologique. Le risque hypoglycémique lié aux inhibiteurs bêta-1 sélectifs paraît, en effet, très faible, en comparaison des avantages apportés par ces molécules (Tsujimoto 2016).

Le contrôle de la pression artérielle chez le patient DT2 est non seulement important pour réduire le risque cardiovasculaire, mais aussi, le risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale, comme démontré dans de nombreuses études réalisées avec divers agents antihypertenseurs, dont surtout les inhibiteurs du RAAS (Ferrannini 2012). Un effet positif du contrôle de la pression artérielle sur l'évolution de la rétinopathie diabétique a également été rapporté.

Tableau 16. *Recommandations de l'expert pour le contrôle de la pression artérielle (PA) chez le patient diabétique (Adapté des références Ryden 2013 et Scheen 2013a)*

Recommandations	Classe	Niveau de preuve
Le contrôle de la PA est recommandé chez les patients diabétiques hypertendus pour diminuer le risque d'événements CV	I	A
Le patient diabétique hypertendu doit être traité de manière individuelle en ciblant une PA inférieure à 140/85 mmHg	I	A
Il faut utiliser une combinaison d'agents antihypertenseurs pour obtenir le contrôle de la PA	I	A
Un bloqueur du système RAA (IEC ou ARA) est le premier choix dans le traitement de l'hypertension chez le patient diabétique, en particulier en présence d'une protéinurie ou d'une microalbuminurie	I	A
L'administration simultanée de deux bloqueurs du système RAA doit être évitée chez les patients diabétiques	III	B

CV : cardiovasculaire. RAA : rénine-angiotensine-aldostérone. IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion. ARA : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine.

1.2.3.3. Lipides

1.2.3.3.1. Que dit l'étude de la littérature?

Aucune étude de littérature n'a été consacrée à ce sujet.

1.2.3.3.2. Ce que dit la réunion de consensus du 22 mai 2014 « L'usage rationnel des hypolipidémiants »?

- Décision du jury et recommandation en matière d'utilisation d'une statine (Point « 2.1.3. Conclusion du jury ») :

Un traitement par statine est recommandé pour tous les patients avec antécédents cardiovasculaire (excepté un AVC hémorragique). Une statine est également recommandée pour les patients sans antécédents, mais à risque élevé. Il est important que le médecin traitant détermine un risque individuel et l'explique à son patient en termes de nombre de sujets à traiter pour éviter un événement. *(Recommandation forte)*
Dans tous les cas, les mesures hygiéno-diététiques doivent être mises en place et évaluées régulièrement avec le patient. Ces modifications de style de vie nécessaires ne sont en aucun cas remplacées par une statine.

- Décision du jury et recommandation en matière d'utilisation d'une statine puissante (Point « 2.2.3. Conclusion du jury ») :

Il n'est pas prouvé chez les patients avec antécédents de maladie coronarienne qu'un traitement par statine hautement dosée soit plus efficace qu'un traitement à doses classiques en termes de mortalité cardiovasculaire ou totale. Néanmoins, il y a une réduction statistiquement significative des événements coronariens et vasculaires majeurs chez ces patients. *(GRADE B)*

Nous ne disposons pas de données suffisantes pour les patients sans antécédents coronariens.

En ce qui concerne la comparaison entre les différentes statines, nous ne disposons pas de données cliniques. Il existe bien des différences pharmacologiques (puissance) sur la réduction de LDL-C qui constitue cependant un critère intermédiaire.

- Décision du jury et recommandation en matière d'utilisation de très fortes doses de statine :

A envisager uniquement en cas d'antécédents de maladie coronarienne *(GRADE A, recommandation forte)*.

- Décision du jury et recommandation en matière de thérapie combinée (Point « 2.3.3. Conclusion du jury ») :

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'ézétimibe.
L'association statine + fibrate n'a pas fait la preuve de son efficacité par rapport à une statine en monothérapie chez les patients souffrant de diabète de type 2 *(GRADE B)*. Il n'y a pas de données disponibles pour les autres types de patients.
De même l'association statine-ézétimibe n'a pas démontré plus d'efficacité que la statine en monothérapie. *(GRADE C)*

Recommandation

L'utilisation des fibrates et de l'ézétimibe seuls ou en association avec une statine n'est pas recommandée. *(Forte recommandation)*

1.2.3.3.3. Avis de l'expert (Scheen 2016a)

Dans tous les cas de figure, une statine doit être prescrite, dont la dose sera titrée pour atteindre l'objectif avant d'envisager l'ajout de l'ézétimibe (tableau 18). La place des fibrates paraît limitée, notamment suite aux résultats de l'étude ACCORD-LIPID, où l'ajout du fénofibrate à la simvastatine n'a pas donné lieu à une réduction significative des événements cardiovasculaires et de la mortalité (Ginsberg 2010).

1.2.4. Conclusion du jury : comment atteindre les objectifs fixés ?

1.2.4.1. En premier lieu, le jury tient à souligner la nécessité d'une approche multifactorielle.
Vu la complexité de l'affection et du traitement afférent, une implication du patient dans son traitement s'impose. Un travail d'éducation du patient et des conseils diététiques doivent être intégrés dès le début du traitement ; il convient également d'insister à chaque consultation sur l'importance d'effectuer suffisamment d'exercices physiques.

Etant donné les atteintes multi-systémiques causées par le diabète et l'importance d'une prise en charge adaptée précoce pour prévenir les complications, la prise en charge doit être multidisciplinaire et la responsabilité du traitement partagée entre les prestataires de soins avec une implication fondamentale du patient dans son traitement. Le trajet de soins vise à optimaliser cette prise en charge multidisciplinaire.
NB : Les trajets de soins interviennent tardivement dans la prise en charge du patient diabétique étant donné qu'ils ne concernent que le patient sous insuline ou qui passe à l'insuline parce que insuffisamment contrôlé sous traitement oral.
Voir : http://www.trajetdesoins.be/FR/Patients/Diabete/default.asp

1.2.4.2. Ce que demande concrètement cette approche

1.2.4.2.1. Mesures générales

a. Arrêt du tabagisme, avec un accompagnement de l'arrêt tabagique à recommander

b. Alimentation
   - Une alimentation équilibrée ayant pour objectif d'atteindre une réduction pondérale de 5 à 10% du poids du corps en cas d'IMC >25
   - Quel régime alimentaire appliquer : on ne trouve dans la littérature aucune recommandation spécifique concernant le type de régime alimentaire qui doit être suivi
     Pour assurer une réduction du risque cardiovasculaire, il faut recommander :
     - une réduction de l'apport en graisses saturées et un apport accru en graisses insaturées
     - une réduction générale de l'absorption de matières grasses
   - chaque patient doit être guidé, au moins une fois, par un diététicien/une diététicienne

c. Activité physique :
   - Au moins 150 minutes d'activité physique par semaine
   - Activité physique modérée à intensive
   - Préférence donnée à la durée et aux exercices de musculation (consensus hypertension[16])
   - Chez les patients très sédentaires, les patients obèses et/ou les patients présentant d'importantes comorbidités, un accompagnement professionnel doit être recommandé

d. Une éducation patient par une infirmière référente en diabétologie doit être intégré dans le traitement du diabète de type 2 au moment du diagnostic en accordant une attention particulière à l'autonomisation et à l'engagement du patient dans son traitement

e. Tous les patients qui présentent des pathologies ou des antécédents cardiovasculaires doivent se voir administrer des antiagrégants plaquettaires.

1.2.4.2.2. Pour atteindre et maintenir les objectifs glycémiques, un titrage progressif des médicaments est nécessaire, en commençant par une monothérapie avec une préférence donnée à la metformine, évoluant ensuite vers une bithérapie et une trithérapie pour ensuite s'intensifier vers des schémas insuliniques complexes.

Une réévaluation des valeurs cibles glycémiques et générales doit se faire sur une base régulière afin d'ajuster le traitement. Un contrôle régulier du taux de HbA_{1c} et une réévaluation du traitement en fonction de l'objectif individuel visé pour ce patient permet de prévenir l'inertie thérapeutique.

En général, le jury propose une réévaluation du taux de HbA_{1c} tous les 3 mois. Lorsque des cibles moins strictes sont recherchées, ce délai peut être étendu à 6 mois, de même lorsqu'un patient a atteint ses valeurs cibles durant une période plus prolongée. Autrement dit, en cas de peu d'évolution du tableau clinique et/ou de la glycémie/HbA_{1c}, l'intervalle des contrôles peut être adapté à une fréquence de deux à trois fois par an.

Pour le titrage, le jury se base en principe sur le schéma de l'ADA. Il est conscient que les possibilités de choix sur une base individuelle ne se fondent pas sur des critères stricts et/ou scientifiques.

1.2.4.2.3. Pour ce qui concerne l'approche médicamenteuse de la pression artérielle et des lipides, le jury renvoie aux réunions de consensus qui ont traité ces questions.

[16] Réunion de consensus du 5.11.2015 "L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle": L'exercice physique est recommandé pour abaisser la pression artérielle de jour. Cependant la littérature est hétérogène et les données pour la fréquence, l'intensité et le type d'exercice ne sont pas précises et relèvent avant tout d'avis d'experts. A l'heure actuelle basée sur certains RCTs, la prescription minimale semble correspondre à un niveau d'exercice qui oscille entre 40-60% de la consommation maximale d'oxygène, avec une fréquence d'au moins deux séances par semaine et d'une durée d'au moins 30 minutes. *(GRADE B, forte recommandation)*

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

notamment en fonction de

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

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

2.1. HbA_{1c}

2.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

L'illustration reproduite ci-dessous est extraite du guide de pratique clinique ADA/EASD 2015, cité dans l'étude de la littérature et par les experts.

Figure 1. *Adaptations en fonction des caractéristiques des patients selon le guide de pratique clinique de l'ADA/EASD (Inzucchi 2015a)*

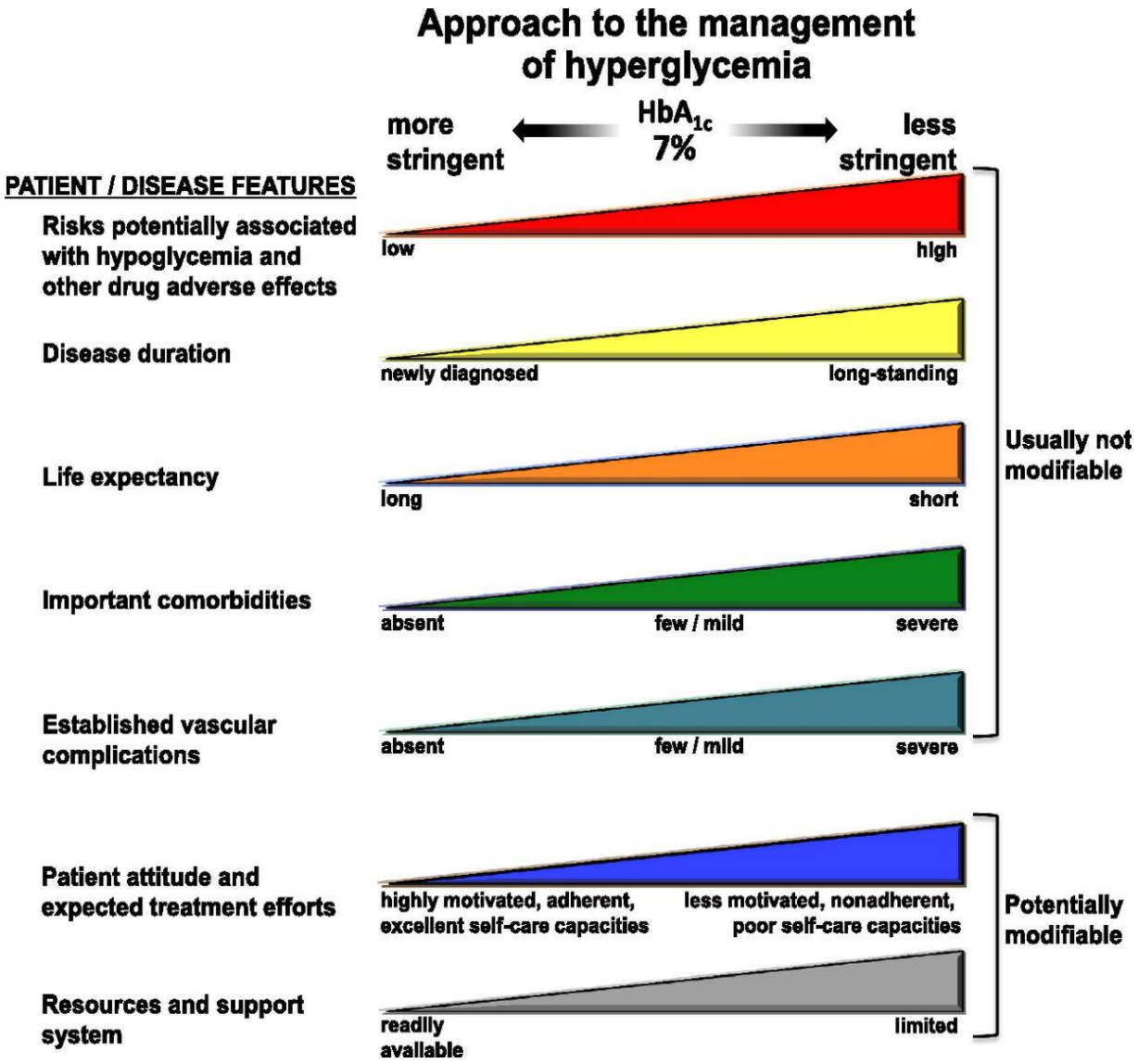


Tableau 25. *Résumé des caractéristiques des patients*

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 2105, ESC/EASD 2015

Tableau 26. *Valeur cible de référence, valeurs cibles de taux de HbA_{1c} plus strictes et moins strictes, conformément aux guides de pratique clinique*

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)

La plupart des GPC mentionnent une cible glycémique à atteindre par la majorité des patients, une cible plus stricte pour certains sujets et une cible plus souple pour d'autres (CDA 2013, Domus Medica 2015, ADA 2016, EASD/ADA 2015, ESC/EASD 2013). NICE 2015 recommande une fourchette d'HbA_{1c} de référence située entre 6,5% (47,5 mmol/mol) et 7% (53 mmol/mol). AACE/ACE 2015 recommande une cible de référence ≤6,5% (47,5 mmol/mol), et une cible plus souple de 7-8% (53- 63,9 mmol/mol).

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

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

Un GPC ne recommande pas de contrôle plus strict pour les diabétiques avec DFGe<45 mL/minute. La cible d'HbA_{1c} dans cette population devrait être de 7,0 à 8,5% (53 à 69,4 mmol/mol), d'après les caractéristiques du patient (ERBP 2015).

Il n'y avait pas de recommandations spécifiques pour les cibles d'HbA_{1c} chez les personnes obèses.

2.1.2. Avis de l'expert (Van Gaal 2016)

Il ressortait clairement de l'étude ACCORD que les patients âgés dont la durée du diabète est plus longue et qui présentaient une forte prédisposition au risque de cardiopathie n'avaient aucun avantage (aucune réduction significative du risque) à suivre une thérapie agressive (objectif ambitieux d'un taux de HbA_{1c} <6%).

En conclusion, différents auteurs ont souligné que l'étude ACCORD indiquait qu'un contrôle glycémique intensif chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et présentant le profil à risques décrit précédemment pouvait avoir un effet négatif alors que, chez d'autres patients, on pouvait en attendre un bénéfice. L'apport le plus important de cette étude a été ce nouveau concept d'une nécessaire individualisation des objectifs glycémiques ou autres cibles. Il ressortait clairement aussi de l'étude VADT, particulièrement de l'analyse en sous-groupes, qu'un bénéfice cardiovasculaire était clairement prouvé chez des patients présentant une durée de diabète plus courte, contrairement à un effet négatif observé chez des patients à durée de diabète plus longue.

2.2. L'objectif thérapeutique métabolique HbA1c doit-il être modulé selon les caractéristiques du patient individuel

notamment en fonction de:

2.2.1. Son âge et/ou sa fragilité

2.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

Deux guides de pratique affirment que chez les personnes âgées il faut viser les mêmes cibles que chez les autres patients (CDA 2013, ADA 2016).
Un guide de pratique affirme que la cible pour les personnes âgées fragiles doit être <8,5% (69,4 mmol/mol) (CDA 2013).

Tableau 27. *Cibles thérapeutiques pour les personnes âgées de l'ADA 2016*

Table 10.1—Framework for considering treatment goals for glycemia, blood pressure, and dyslipidemia in older adults with diabetes

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. Avis de l'expert (Van Gaal 2016)

L'analyse en sous-groupes ADVANCE a montré que le bénéfice était plus important chez des patients âgés de moins de 65 ans.

Les cibles de taux de HbA_{1C} proposées (voir Tableau 28), déterminées en fonction de caractéristiques cliniques (en l'absence d'hypoglycémies graves), sont définies suivant l'âge, la durée du diabète et l'existence de complications microvasculaires et/ou macrovasculaires. Les objectifs thérapeutiques varient donc entre 6,5% (stricts) et ~ 8,0%.

1. Chez une personne de moins de 45 ans, la durée du diabète ne semble pas être un facteur déterminant et l'on visera un traitement très intensif ou moins intensif en fonction de la présence ou non d'affections macrovasculaires établies ou d'affections microvasculaires clairement fort évoluées. (Figure 2).

Figure 2. *Relation entre la durée du diabète et le pourcentage de patients présentant un risque cardiovasculaire dans différentes études*

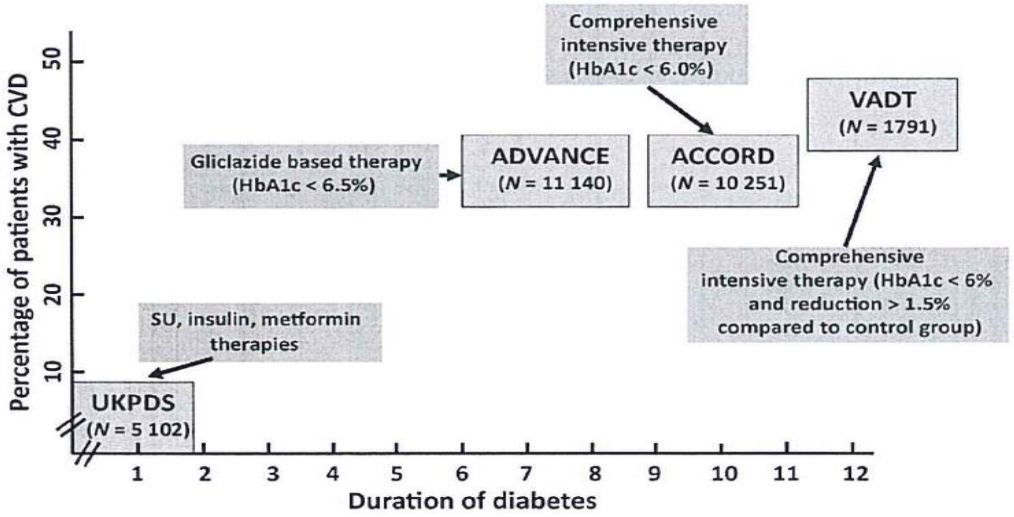


Figure Laakso et al., 2012

2. Chez les personnes âgées de 45 à 65 ans, la durée du diabète tout comme l'existence de complications microvasculaires et macrovasculaires jouent un rôle décisif dans le choix d'un objectif intensif, moins intensif ou non intensif. Cela vaut aussi pour la catégorie d'âge supérieure à 65 ans, groupe dans lequel les valeurs cibles sont moins sévères.

3. Pour les personnes âgées de plus de 75 ans, l'intensité du traitement est globalement fixée de façon moins sévère, la durée du diabète et toute forme de complications microvasculaires ou macrovasculaires jouant un rôle important.

Tableau 28. *Objectifs du traitement en fonction de l'âge, de la durée du diabète et des complications (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%)‖

Hormis l'âge, la durée du diabète et le risque d'hypoglycémie, l'espérance de vie, la présence d'une comorbidité grave, d'antécédents cardiovasculaires et le comportement des patients (observance, soutien...) jouent un rôle déterminant pour déterminer si une cible plus stricte (de 6,5 – 7,0%) ou moins stricte (de 7,5 – 8,0%) reste l'objectif ultime. (Figure 1, voir plus haut au point 2.1.1).

2.2.2. La durée du diabète (fonction de la cellule bêta)

2.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature?

Tous les guides de pratique mentionnent que les cibles glycémiques doivent être individualisées sur base des caractéristiques du patient.
L'âge et la durée du diabète, avec des valeurs cibles plus difficiles à atteindre, sont mentionnés dans ce domaine :

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. Avis de l'expert (Van Gaal 2016)

Il ressort clairement de l'étude ACCORD que des patients plus âgés ayant une durée de diabète plus longue et présentant un risque cardiovasculaire préalablement élevé ne tiraient pas d'avantage (aucune réduction significative du risque) d'un traitement intensif (objectif ambitieux d'un taux de HbA_{1c} <6%).

En conclusion, différents auteurs ont souligné que l'étude ACCORD indiquait qu'un contrôle glycémique intensif chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et présentant le profil à risques décrit précédemment pouvait avoir un effet négatif alors que, chez d'autres patients, on pouvait en attendre un bénéfice. L'apport le plus important de cette étude a été ce nouveau concept d'une nécessaire individualisation des objectifs glycémiques ou autres cibles. Il ressortait clairement aussi de l'étude VADT, particulièrement de l'analyse en sous-groupes, qu'un bénéfice cardiovasculaire était clairement prouvé chez des patients présentant une durée de diabète plus courte, contrairement à un effet négatif observé chez des patients à durée de diabète plus longue.

2.2.3. La présence de comorbidités (pathologie cardiovasculaire ou haut risque cardiovasculaire, ...)

2.2.3.1. Que dit l'étude de la littérature?

Tous les guides de pratique affirment que les cibles glycémiques doivent être individualisées sur base des caractéristiques du patient.
L'existence ou l'absence d'affections cardiovasculaires est spécifiquement mentionnée dans ce domaine :

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. Avis de l'expert (Van Gaal 2016)

Les cibles de taux de HbA_{1c} proposées (voir Tableau 28 – point 2.2.1.2.), déterminées en fonction de caractéristiques cliniques (en l'absence d'hypoglycémies graves), sont définies suivant l'âge, la durée du diabète et l'existence de complications microvasculaires et/ou macrovasculaires. Les objectifs thérapeutiques varient donc entre 6,5% (stricts) et ~ 8,0%.

2.2.4. L'altération de la fonction rénale

2.2.4.1. Que dit l'étude de la littérature?

Un GPC ne recommande pas de contrôle plus strict pour les diabétiques avec un DFGe <45 mL/minute. La cible d'HbA_{1c} dans cette population devrait être de 7,0 à 8,5% (53 à 69,4 mmol/mol), d'après les caractéristiques du patient (ERBP 2015).

ERBP 2015
Nous recommandons des tentatives prudentes de contrôle glycémique plus strict pour atteindre un taux de HbA_{1c} plus bas, comme mentionné dans le graphique de la figure 3 dans toutes les autres affections (2D).

Figure 3. *Cibles du Groupe ERBP 2015 pour le contrôle glycémique de patients à un stade d'insuffisance rénale chronique d'au moins 3B*

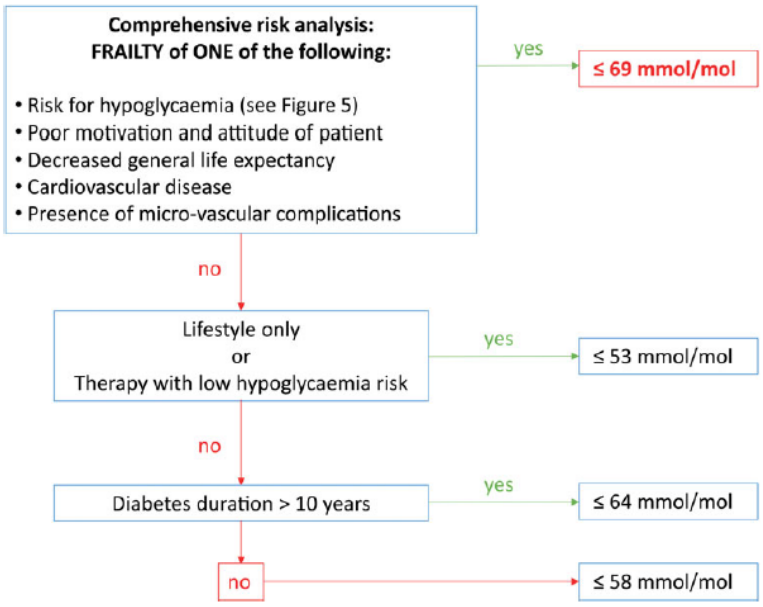


FIGURE 4: Flowchart of management targets for HbA1C in patients with diabetes and CKD stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min).

2.2.4.2. Ce que dit la réunion de consensus du 27 novembre 2014 « L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale » ?

Point "3.1.3. Conclusion du jury":
- L'hyperglycémie est une cause importante de lésions vasculaires, notamment la néphropathie diabétique.

- La valeur cible pour l'HbA_{1c} est bien souvent de 7,0% (53 mmol/mol). *(GRADE B, forte recommandation)*

- La valeur cible pour l'HbA_{1c} est plus élevée que 7,0% (53 mmol/mol) chez les patients à comorbidité importante ou chez les individus dont l'espérance de vie est limitée et en cas de risque d'hypoglycémie. *(GRADE C, forte recommandation)*

2.2.4.3. Avis de l'expert (Van Gaal 2016)

Le contrôle strict de la glycémie réduit le risque de néphropathie et de progression de la néphropathie chez les patients présentant une microalbuminurie. Rien n'indique toutefois qu'en cas d'insuffisance rénale préexistante, un contrôle glycémique strict puisse ralentir une progression ultérieure de cette insuffisance. (Perkovic, 2013) (Chew EY, 2010) (Ismail-Beigi F, 2011).

2.2.5. La présence d'un surpoids

2.2.5.1. Que dit l'étude de la littérature?

Il n'existe pas de recommandations spécifiques quant aux valeurs cibles de taux de HbA_{1C}-chez les personnes obèses.

2.2.5.2. Avis de l'expert

Les experts n'apportent eux non plus aucune donnée concernant cette question.

2.2.6. Conclusion du jury

2.2.6.1. Généralités

Les objectifs thérapeutiques doivent être adaptés en fonction des critères mentionnés, notamment l'âge, la durée du diabète, la présence de comorbidités et d'une insuffisance rénale.
En ce qui concerne l'obésité/le surpoids, il n'existe pas de preuve scientifique, de sorte que le jury n'émet aucune recommandation quant à l'ajustement des valeurs cibles en fonction du poids en attendant que des données scientifiques soient éventuellement disponibles. Sur la base des données apportées par un expert (DCCT 1988, Russell-Jones 2007), le jury conseille en revanche d'utiliser de préférence des médicaments qui induisent potentiellement moins d'hypoglycémies chez des patients présentant un surpoids/une obésité, compte tenu de l'association décrite entre un gain de poids et l'apparition d'hypoglycémies.

2.2.6.2. HBA_{1C}

a) Valeur cible standard de 7%, valeur cible stricte <6,5% et valeur cible moins stricte <8% *(GRADE C, forte recommandation).*

b) Adaptations en fonction de :

- L'âge

- Chez des personnes âgées présentant une comorbidité, une valeur cible moins stricte peut être visée *(GRADE C, forte recommandation).*
- Chez les personnes âgées sans comorbidité, il ne faut pas tenir compte de la durée du diabète pour déterminer les objectifs cibles et la cible de référence peut être maintenue. *(Avis d'experts, forte recommandation).*

- La durée du diabète
  - Chez les patients jeunes, il ne faut pas tenir compte de la durée du diabète pour déterminer la valeur cible du taux de HbA_{1C}. *(Avis d'expert, forte recommandation).*
  - Chez les patients âgés de >65 ans présentant déjà des comorbidités et ayant une durée de diabète plus longue, une valeur cible plus basse du taux de HbA_{1C} entre 7 et 8% peut être visée. *(Avis d'expert, faible recommandation).*

Tableau 28. *Objectifs du traitement en fonction de l'âge, de la durée du diabète et des complications (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%)‖

- Comorbidités
  - En l'absence, dans le dossier fourni, d'informations en rapport avec le type de comorbidités, le jury ne peut se prononcer.

- Une insuffisance rénale
  - La valeur cible pour le taux de HbA_{1C} est habituellement de 7,0% (53 mmol/mol) *(GRADE B, forte recommandation).*
  - La valeur cible pour le taux de HbA_{1C} est supérieure à 7,0% (53 mmol/mol) chez les patients présentant une comorbidité importante ou chez les patients ayant une espérance de vie limitée et un risque d'hypoglycémie *(GRADE C, forte recommandation)*.

- Une hypoglycémie sévère
  - Chez les patients présentant une hypoglycémie fréquente et/ou une forte augmentation du risque d'hypoglycémie sévère (insulinothérapie de longue durée, un DFGe <60 mL/minute, une neuropathie diabétique connue, une précédente hypoglycémie sévère), on visera une valeur cible moins stricte *(GRADE C, forte recommandation).*

2.3. L'objectif thérapeutique métabolique poids doit-il être modulé selon les caractéristiques du patient individuel

notamment en fonction de

a) son âge et/ou sa fragilité
b) la durée de son diabète (fonction de la cellule bêta)
c) la présence de comorbidités (pathologie cardiovasculaire ou haut risque cardiovasculaire, …)
d) l'altération de la fonction rénale
e) la présence d'un surpoids ?

2.3.1. Que dit l'étude de la littérature?

Trois GPC recommandent une réduction du poids corporel de 5 à 10% (DOMUS MEDICA 2015, NICE 2015, AACE/ACE 2015). Un GPC recommande une réduction de 5% (ADA 2016), un autre d'atteindre un « poids plus bas et sain » (CDA 2013).
Il n'y a pas de recommandations spécifiques pour la cible du poids chez les personnes âgées, en fonction de la durée du diabète, chez les diabétiques avec comorbidité, ou chez les personnes en insuffisance rénale.

2.3.2. Avis de l'expert

Les experts n'ont montré ni décrit aucune donnée concernant l'adaptation de l'objectif pondéral en fonction des critères mentionnés.

2.3.3. Conclusion du jury

Une réduction du poids de 5 à 10% doit être visée en présence de surpoids/obésité. (*GRADE C, forte recommandation).*

En cas d'IMC <25 kg/m², on recherchera une stabilisation du poids. (*GRADE C, forte recommandation).*

Il n'existe pas d'arguments scientifiques suffisants pour adapter les objectifs de poids en fonction des critères mentionnés.

2.4. L'objectif thérapeutique métabolique pression artérielle doit-il être modulé selon les caractéristiques du patient individuel

notamment en fonction de

a) son âge et/ou sa fragilité
b) la durée de son diabète (fonction de la cellule bêta)
c) la présence de comorbidités (pathologie cardiovasculaire ou haut risque cardiovasculaire, …)
d) l'altération de la fonction rénale
e) la présence d'un surpoids ?

2.4.1. Général

2.4.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

Tableau 15. *Pressions artérielles systoliques et diastoliques cibles selon les GPC*

	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

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

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

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

2.4.1.2. Avis de l'expert

Les experts n'ont montré ni décrit aucune donnée concernant l'adaptation de la pression artérielle cible en fonction des critères mentionnés.

2.4.2. Son âge et/ou sa fragilité

2.4.2.1. Que dit l'étude de la littérature?

Tableau 27. *Cibles thérapeutiques pour les personnes âgées de l'ADA 2016*

Table 10.1—Framework for considering treatment goals for glycemia, blood pressure, and dyslipidemia in older adults with diabetes

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. Ce que dit la réunion de consensus du 5 novembre 2015 « L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle » ?

Conclusion du rapport du jury :
Etant donné que les critères d'inclusion pour la pression artérielle diffèrent entre les études et que les preuves globales sont limitées, il est difficile de formuler une conclusion quant à une valeur seuil spécifique pour laquelle les bénéfices d'un traitement antihypertenseur chez les plus de 80 ans dépassent les risques. Selon l'opinion d'un expert, une valeur seuil systolique de 160 mmHg peut être utilisée chez des personnes âgées en bonne santé.

La plupart des guides de pratique sont unanimes : pour les personnes âgées sans fragilité (âgées de 80 ans et plus), la cible de traitement est une PAS de <150 mmHg. La plupart des guides de pratique et des opinions d'experts préconisent de prendre en compte l'état de santé général, le niveau de fragilité

et la tolérance au traitement lorsqu'il s'agit de décider de la cible de traitement chez les personnes âgées.
Le jury se rallie à ce point de vue. *(GRADE C, forte recommandation)*

Chez les personnes âgées "fragiles", il est conseillé de ne pas faire descendre la pression artérielle systolique sous les 130 mmHg. *(avis d'expert, forte recommandation)*

2.4.2.3. Avis de l'expert

Les experts n'ont montré ni décrit aucune donnée concernant l'adaptation de la pression artérielle cible en fonction de l'âge et/ou de la fragilité.

2.4.3. La durée du diabète

2.4.3.1. Que dit l'étude de la littérature?

Aucune donnée spécifique disponible dans l'étude de la littérature.

2.4.3.2. Avis de l'expert

Les experts n'ont montré ni décrit aucune donnée concernant l'adaptation de la pression artérielle cible en fonction de la durée du diabète.

2.4.4. Comorbidités

2.4.4.1. Que dit l'étude de la littérature?

Aucune donnée spécifique dans l'étude de la littérature.

2.4.4.2. Avis de l'expert

Les experts n'ont montré ni décrit aucune donnée concernant l'adaptation de la pression artérielle cible en fonction de comorbidités.

2.4.5. L'altération de la fonction rénale

2.4.5.1. Que dit l'étude de la littérature?

Tableau 15. *Pressions artérielles systoliques et diastoliques cibles selon les GPC*

	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. Ce que dit la réunion de consensus du 5 novembre 2015 « L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle » ?

Conclusion du rapport du jury (chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique):
Le jury constate que les guides de pratique clinique et les RCTs et les études observationnelles utilisent des valeurs cibles différentes. Le jury propose en ce cas une attitude conservatrice avec comme cible une valeur systolique <140 mmHg. *(GRADE C, faible recommandation)*

2.4.5.2. Avis de l'expert

Les experts n'ont montré ni décrit aucune donnée concernant l'adaptation de la pression artérielle cible en fonction de l'insuffisance rénale.

2.4.6. Poids

2.4.6.1. Que dit l'étude de la littérature?

Aucune donnée spécifique disponible dans l'étude de la littérature.

2.4.6.2. Avis de l'expert

Les experts n'ont montré ni décrit aucune donnée concernant l'adaptation de la pression artérielle cible en fonction du poids.

2.4.7. Conclusion du jury

a. Chez les personnes âgées en bonne santé, une valeur seuil de 150 mmHg de pression artérielle systolique peut être prise en compte. (*GRADE C).*
   Dans la plupart des guides de pratique clinique, on mentionne que pour les personnes très âgées (80 ans ou plus) non fragiles (ou en bonne santé), l'objectif du traitement vise une pression artérielle systolique <150 mmHg. La plupart des guides de pratique clinique et des avis d'experts mentionnent que, lors de la prise d'une décision sur les objectifs de traitement de personnes très âgées, il faut tenir compte de l'état de santé général, du degré de fragilité et de la tolérance au traitement. Le jury adhère à cette position *(GRADE C, forte recommandation)*. Chez les personnes âgées fragiles, il est conseillé de ne pas faire baisser la pression sanguine systolique sous 130 mmHg *(GRADE C, forte recommandation).*
b. Chez les patients diabétiques ayant un débit de filtration glomérulaire estimé à <45 mL/minute : dans cette population, la valeur cible recommandée est la même que pour la population diabétique en général *(GRADE C, forte recommandation)*.
c. En cas de microalbuminurie et/ou de risque fortement accru d'affections cérébrovasculaires : valeur cible plus stricte <140/85 mmHg.
d. Il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant les valeurs cibles de pression artérielle en fonction de la durée du diabète ou chez des personnes obèses.

2.5. L'objectif thérapeutique métabolique profil lipidique doit-il être modulé selon les caractéristiques du patient individuel

notamment en fonction de

a) son âge et/ou sa fragilité
b) la durée de son diabète (fonction de la cellule bêta)
c) la présence de comorbidités (pathologie cardiovasculaire ou haut risque cardiovasculaire, …)
d) l'altération de la fonction rénale
e) la présence d'un surpoids ?

Remarque du jury : Vu le caractère limité des données présentes dans l'étude de la littérature et dans les exposés des experts, cette question reçoit une réponse « globale », sauf pour ce qui concerne l'insuffisance rénale (voir 2.5.2).

2.5.1. En fonction de l'âge et/ou de la fragilité, de la durée du diabète (fonction de la cellule bêta), de la présence de comorbidités (pathologie cardiovasculaire ou haut risque cardiovasculaire, ...) et de la présence d'un surpoids

2.5.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

2.5.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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

***Tableau 17**. Valeurs cibles de LDL-C chez les diabétiques avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire additionnel, suivant les GPC*

	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

***Tableau 29.** Recommandations de l'ESC/EASD 2013 visant la dyslipidémie en cas de diabète*

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.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.
[c]Reference(s) supporting levels of evidence.

Tableau 30. *Recommandations de l'ESC/EASD 2013 visant les cibles thérapeutiques*

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.
[a]Diabetes Control and Complication Trial standard.

Tableau 31. *Recommandations de l'ESC/EASD 2013 pour la gestion des risques multifactoriels.*

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 A1c; IGT = impaired glucose tolerance; LDL = low density lipoprotein; T2DM = type 2 diabetes mellitus.
[a]Diabetes Control and Complication Trial standard.

2.5.1.2. Avis de l'expert

Les experts n'ont montré ni décrit aucune donnée concernant l'adaptation de ces valeurs cibles.

2.5.2. Altération de la fonction rénale

2.5.2.1. Que dit l'étude de la littérature?

Tableau 17. *Valeurs cibles de LDL-C chez les diabétiques avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire additionnels suivant les GPC*

	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

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

Tableau 27. *Cibles thérapeutiques pour les personnes âgées de l'ADA 2016*

Table 10.1—Framework for considering treatment goals for glycemia, blood pressure, and dyslipidemia in older adults with diabetes

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. Avis de l'expert

Les experts n'ont montré ni décrit aucune donnée concernant l'adaptation de ces valeurs cibles.

2.5.3. Conclusion du jury

Le jury souscrit aux décisions de la réunion de consensus du 22 mai 2014 « L'utilisation rationnelle des médicaments hypolipémiants »
(http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_korte_tekst_20140522.pdf):

- Nous ne recommandons pas de dosage systématique des paramètres biologiques (CT, LDL…) en vue d'atteindre une valeur cible, mais il peut être réalisé pour évaluer et améliorer l'observance du patient dans le cadre de la relation médecin-patient.
- Le jury recommande de considérer tous les patients atteints de diabète de type 2 comme des patients à risque très élevé de complications cardiovasculaires.
- Les valeurs cibles pour le cholestérol proposées dans la littérature sont provisoires et basées sur un consensus.
- On recommande de continuer le traitement en cas de diabète de type 2 nouvellement apparu sous une thérapie aux statines *(GRADE B, forte recommandation)*.
- Lorsqu'on décide de commencer une thérapie, il faut tenir compte du profil du patient (espérance de vie, état nutritionnel, comorbidités…) et d'autres facteurs de risque, lesquels doivent être abordés correctement.
- Un traitement par statine est recommandé pour tous les patients avec antécédent cardiovasculaire (excepté un AVC hémorragique). Une statine est également recommandée pour les patients sans antécédent cardiovasculaire mais à risque élevé. Il est important que le médecin traitant détermine un risque individuel et l'explique à son patient en termes de nombre de sujets à traiter pour éviter un évènement. *(Recommandation forte)*

Le jury estime que les valeurs cibles restent les mêmes, indépendamment de la fonction rénale, mais suit l'avis d'un guide de pratique clinique qui mentionne qu'en cas de diabète et de débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <45 mL/minute, la dose des hypolipémiants doit être adaptée à la fonction rénale et non aux valeurs lipidiques cibles (ERBP 2015).

3. Agonistes du récepteur du GLP-1 (albiglutide, dulaglutide, exénatide, exénatide à libération prolongée, liraglutide, lixisénatide)

3.1. Quel est, versus autres traitements antidiabétiques (y compris les insulines),

- son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?

- son effet sur le poids corporel ?

- son effet sur la pression artérielle ?

- son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?

- sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?

Remarque du jury : Le jury fait remarquer que l'expert (Colin) cite aussi un effet différent du traitement sur la fréquence cardiaque :
En ce qui concerne la fréquence cardiaque, une augmentation de 1,86 battements/minute versus placebo et de 1,90 battements/minute versus comparateur est rapportée dans une méta-analyse ayant inclus les études relatives au liraglutide, à l'exénatide-BID et -QW.

Les études "head-to-head" ont montré que l'augmentation de la fréquence cardiaque est moindre avec l'exénatide-BID versus liraglutide et exénatide-QW. Le dulaglutide semble aussi provoquer une augmentation de la fréquence cardiaque à l'instar du liraglutide. L'albiglutide et le lixisénatide ne sont pas associés à une majoration de la fréquence cardiaque. L'augmentation très modérée de la fréquence cardiaque serait due à un mécanisme réflexe en réponse à la diminution de la PA et à la vasodilatation induite par certains agonistes du récepteur du GLP-1.

Les présents documents ne permettent pas d'établir avec certitude dans quelle mesure cet effet a une incidence sur l'apparition d'évènements cardiovasculaires.

3.1.1. Albiglutide

3.1.1.1. Albiglutide : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?

3.1.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

3.1.1.1.1.1. Monothérapie

Albiglutide versus placebo

Albiglutide 30 mg or 50mg once weekly versus placebo
Bibliography: Nauck 2016 HARMONY-2

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

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

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

3.1.1.1.1.2. Thérapie combinée avec la metformine

Albiglutide + metformine versus placebo + metformine

Albiglutide 30 to 50 mg + metformin versus placebo + metformin
Bibliography: Ahren 2014 HARMONY 3

Dans cette RCT à 4 bras, en double aveugle, l'albiglutide, la sitagliptine et le glimépiride étaient comparés entre eux et avec un placebo. Les résultats pour les autres bras de traitement sont rapportés ailleurs dans cette revue de la littérature. 403 patients, dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥1.500 mg ou dose maximale tolérée) ont été randomisés sous albiglutide 30 mg ou placebo pendant 104 semaines. L'albiglutide pouvait être titrée jusque 50 mg si une hyperglycémie persistait (ce qui fut le cas de 53% des patients).
L'âge moyen était 55 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA_{1c} de base était de 8,2% et l'IMC moyen de 33%. Le nombre de patients qui avaient des antécédents d'infarctus du myocarde n'était pas clairement précisé. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Il y a eu beaucoup d'abandons durant l'étude (33%) et une large partie des patients a reçu une thérapie de recours avec d'autres médicaments antidiabétiques suite à l'hyperglycémie (26% dans le groupe albiglutide et 59% dans le groupe placebo). Ceci limite la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes.

À 104 semaines, l'HbA_{1c} présentait une diminution statistiquement significative par rapport à la valeur initiale, plus forte avec l'albiglutide, versus placebo (différence moyenne de -0,9%). (GRADE C)

Albiglutide + metformine versus glimépiride + metformine

Albiglutide 30 to 50 mg + metformin ≥1500mg versus glimepiride 2 to 4 mg + metformin ≥1500mg
Bibliography: Ahren 2014 HARMONY 3

Dans cette RCT à 4 bras, en double aveugle, l'albiglutide, la sitagliptine et le glimépiride étaient comparés entre eux et avec un placebo. Les résultats pour les autres bras de traitement sont rapportés ailleurs dans cette revue de la littérature.
609 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥1.500 mg ou dose maximale tolérée) ont été randomisés sous albiglutide 30 mg ou glimépiride 2mg pendant 104 semaines.
L'albiglutide pouvait être titrée jusque 50 mg si une hyperglycémie persistait (dose moyenne à la fin de l'étude de 40,5 mg). Le glimépiride pouvait être titré jusque 4 mg en cas d'hyperglycémie persistante (dose moyenne à la fin de l'étude de 3,1 mg).

L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,2% et l'IMC moyen de 33 kg/m². Le nombre de patients qui avaient des antécédents d'infarctus du myocarde n'était pas clairement précisé. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

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

Chez les patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 104 semaines, l'HbA_{1c} présentait une diminution par rapport à la valeur de base plus forte avec l'albiglutide qu'avec le glimépiride. *(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

Dans cette RCT à 4 bras, en double aveugle, l'albiglutide, la sitagliptine et le glimépiride étaient comparés entre eux et avec un placebo. Les résultats pour les autres bras du traitement sont rapportés ailleurs dans cette revue de la littérature.
604 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥1500 mg ou dose maximale tolérée) ont été randomisés sous albiglutide 30 mg ou sitagliptine 100 mg pendant 104 semaines. L'albiglutide pouvait être titrée jusque 50 mg si une hyperglycémie persistait (ce qui fut le cas de 53% des patients).
L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA_{1c} de base était de 8,2% et l'IMC moyen de 33 kg/m². Le nombre de patients qui avaient des antécédents d'infarctus du myocarde n'était pas clairement précisé. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

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

Chez les patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 104 semaines, l'HbA_{1c} présentait une diminution par rapport à la valeur initiale, plus forte avec l'albiglutide qu'avec la sitagliptine. *(GRADE C)*

3.1.1.1.1.3. Thérapie combinée avec metformine et sulfamidés hypoglycémiants

Albiglutide + metformine + glimépiride versus placebo + metformine + glimépiride

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

Dans cette RCT à trois bras, l'albiglutide et la pioglitazone étaient comparées entre eux et avec un placebo. Les résultats pour les autres bras du traitement sont rapportés ailleurs dans cette revue de la littérature.
397 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥1.500mg/jour) et glimépiride (4 mg/jour) ont été randomisés et ont reçu soit de l'albiglutide, soit un placebo pendant 52 semaines.
L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,2% et l'IMC moyen de 32 kg/m². Seuls 4,2% des participants avaient des antécédents d'infarctus du

myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

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

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et glimépiride, à 52 semaines, l'HbA_{1c} présentait une diminution par rapport à la valeur initiale, plus forte (-0,87%) sous albiglutide que sous placebo. *(GRADE C)*

Albiglutide + metformine + glimépiride versus pioglitazone + metformine + glimépiride

Albiglutide 30 to 50 mg/week + metformin ≥1500mg/d + glimepiride 4mg/d versus pioglitazone 30-45 mg/d + metformin ≥1500mg/d + glimepiride 4mg/d
Bibliography: Home 2015 HARMONY 5

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

569 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥ 1.500 mg/jour) et glimépiride (4 mg/jour) ont été randomisés et ont reçu soit de l'albiglutide 30 mg/semaine, soit de la pioglitazone 30 mg/jour pendant 52 semaines.
L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,2% et l'IMC moyen de 32 kg/m². Seuls 4,2% des participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

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

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et glimépiride, à 52 semaines, l'HbA_{1c} présentait une diminution par rapport à la valeur initiale sous albiglutide, qui était néanmoins 0,25% plus élevée que la diminution sous pioglitazone. La non-infériorité de l'albiglutide par rapport à la pioglitazone n'a donc pas été établie. *(GRADE C)*

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

Albiglutide 30 to 50 mg/w + metformin +/- sulfonylurea versus insulin glargine titrated + metformin +/- sulfonylurea
Bibliography: Weissman 2014 HARMONY 4

Cette étude de non-infériorité, en ouvert, a randomisé 779 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥1.500 mg/jour) avec ou sans sulfamidés hypoglycémiants : soit albiglutide 30 mg/semaine, soit insuline glargine 1x/jour, pendant 52

semaines.

L'albiglutide pouvait être titrée jusqu'à 50 mg/semaine en cas d'hyperglycémie persistante (dose moyenne à la fin de l'étude: 43,4 mg/semaine). L'insuline glargine était titrée d'après la glycémie plasmatique à jeun (dose moyenne à la fin de l'étude : 35,1 unités).
La combinaison de metformine et de sulfamidé hypoglycémiant était prise par 81% des patients.
L'âge moyen était de 55,5 ans, la durée moyenne du diabète était de 8,8 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,3% et l'IMC moyen de 33 kg/m². Seuls 5% des participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine avec ou sans sulfamidé hypoglycémiant, à 52 semaines, l'ajout d'albiglutide était non-inférieur à l'ajout d'insuline glargine en ce qui concerne la diminution de l'HbA_{1c}. *(GRADE C)*

3.1.1.1.1.4. Thérapie combinée avec pioglitazone +/- metformine

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

Albiglutide 30 mg once weekly + pioglitazone +/- metformin versus placebo + pioglitazone +/- metformin
Bibliography: Reusch 2014 HARMONY 1

Dans cette RCT en double aveugle, 310 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous pioglitazone ≥30 mg avec ou sans metformine ≥1.500mg, ont été randomisés : soit albiglutide 30 mg, soit placebo, pendant 52 semaines. 80% des patients étaient sous pioglitazone + metformine.

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

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous pioglitazone avec ou sans metformine, à 52 semaines, l'HbA_{1c} présentait une diminution par rapport à la valeur initiale plus forte suite à l'ajout d'albiglutide que sous placebo. *(GRADE C)*

3.1.1.1.1.5. Thérapie combinée avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux

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

Albiglutide 50 mg/w + oral antidiabetic drugs versus liraglutide 1.8mg/d + oral antidiabetic drugs
Bibliography: Pratley 2014 HARMONY 7

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

(titrée à partir de 0,6 mg à 1,2 mg/jour, chaque dose pendant 1 semaine), pendant 32 semaines.

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

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

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

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

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

Albiglutide 30 to 50mg once weekly +/- OAD versus sitagliptin 25 to 100 mg +/- OAD in patients with renal impairment
Bibliography: Leiter 2014 HARMONY 8

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

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

L'âge moyen était de 63 ans, la durée moyenne du diabète de 11,2 ans, l'HbA_{1c} de base était de 8,2% et l'IMC moyen était 30,4 kg/m². 8,7% des patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Le critère de jugement principal a été évalué à 26 semaines.

Il y a eu beaucoup d'abandons durant l'étude (23% à 52 semaines) et une large partie des patients a reçu une thérapie de recours avec d'autres médicaments antidiabétiques suite à l'hyperglycémie (18% sous albiglutide et 29% sous sitagliptine à 52 semaines).
Les auteurs n'ont pas rapporté quel(s) autre(s) traitement(s) antidiabétique(s) concomitant(s) les participants prenaient. Il n'est pas précisé quels médicaments antidiabétiques ont été employés, ni si leur usage était similaire dans les deux bras de l'étude.

Chez des patients en insuffisance rénale, avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé sous régime/activité physique/ AD oraux, à 26 semaines, il y avait une plus forte diminution de l'HbA_{1c} suite à l'ajout d'albiglutide versus l'ajout de sitagliptine. *(GRADE C)*

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

étaient plus élevés que la moyenne dans ce groupe. *(GRADE C (VERY LOW) for subgroups)*

3.1.1.1.1.6. Thérapie combinée avec une insuline basale

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

Albiglutide + insulin glargine +/- oral antidiabetic drugs versus prandial insulin lispro + insulin glargine +/- oral antidiabetic drugs
Bibliography: Rosenstock 2014(22) HARMONY 6

Dans cette RCT de non-infériorité, en ouvert, 586 patients avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé sous insuline basale avec ou sans AD oraux, sont passés au traitement suivant : insuline glargine + AD oraux existants, mais arrêt des sulfamidés hypoglycémiants, glinides et inhibiteurs de la DPP-4.
Une fois stabilisés sous ce traitement, les patients ont été randomisés: soit albiglutide 30 mg 1x/semaine, soit insuline prandiale lispro, pendant 52 semaines.

L'albiglutide pouvait être titrée jusqu'à 50 mg/semaine si l'HbA_{1c} restait élevée, l'insuline glargine était titrée d'après la glycémie plasmatique à jeun, l'insuline lispro était titrée d'après la glycémie pré/postprandiale.
Les résultats après 26 semaines (pour le critère de jugement principal) sont rapportés ici.

L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 11 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,5% et le poids moyen était 92 kg. Environ 8% des patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous insuline glargine +/- AD oraux, à 26 semaines, l'ajout d'albiglutide était non-inférieur à l'ajout d'insuline prandiale lispro en ce qui concerne la diminution d'HbA_{1c} à 26 semaines. *(GRADE C)*

3.1.1.1.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

L'efficacité et l'innocuité de la molécule furent analysées dans un programme de recherche clinique intitulé HARMONY (Kalra 2016). Il regroupe huit essais cliniques dans lesquels l'albiglutide fut comparé à de l'insuline glargine, de la sitagliptine, de la pioglitazone, du glimépiride, de l'insuline lispro et du liraglutide. Dans ce programme, la pioglitazone et le liraglutide démontrèrent une efficacité meilleure en termes de contrôle glycémique.

3.1.1.1.3. Conclusion du jury

L'albiglutide produit une réduction avérée du taux de HbA_{1C} (baisse de HbA_{1C} de 0,84-1,04) *(GRADE B).*

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la diminution du taux de HbA_{1C} est du même ordre de grandeur. *(GRADE C).*

3.1.1.2. Albiglutide : son effet sur le poids corporel ?

3.1.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.1.2.1.1. Monothérapie

Albiglutide versus placebo

Albiglutide 30 mg or 50mg once weekly versus placebo
Bibliography: Nauck 2016 HARMONY-2

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

3.1.1.2.1.2. Thérapie combinée avec la metformine

Albiglutide + metformine versus placebo + metformine

Albiglutide 30 to 50 mg + metformin versus placebo + metformin
Bibliography: Ahren 2014 HARMONY 3

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

Albiglutide + metformine versus glimépiride + metformine

Albiglutide 30 to 50 mg + metformin ≥1500mg versus glimepiride 2 to 4 mg + metformin ≥1500mg
Bibliography: Ahren 2014 HARMONY 3

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

Albiglutide + metformine versus sitagliptine + metformine

Albiglutide 30 to 50 mg + metformin ≥1500mg versus sitagliptin 100 mg + metformin ≥1500mg
Bibliography: Ahren 2014 HARMONY 3

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

3.1.1.2.1.3. Thérapie combinée avec metformine et sulfamidés hypoglycémiants

Albiglutide + metformine + glimépiride versus placebo + metformine + glimépiride

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

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

Albiglutide + metformine + glimépiride versus pioglitazone + metformine + glimépiride

Albiglutide 30 to 50 mg/week + metformin ≥1500mg/d + glimepiride 4mg/d versus pioglitazone 30-45 mg/d + metformin ≥1500mg/d + glimepiride 4mg/d
Bibliography: Home 2015 HARMONY 5

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

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

Albiglutide 30 to 50 mg/w + metformin +/- sulfonylurea versus insulin glargine titrated + metformin +/- sulfonylurea
Bibliography: Weissman 2014 HARMONY 4

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

3.1.1.2.1.4. Thérapie combinée avec pioglitazone +/- metformine

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

Albiglutide 30 mg once weekly + pioglitazone +/- metformin versus placebo + pioglitazone +/- metformin
Bibliography: Reusch 2014 HARMONY 1

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

3.1.1.2.1.5. Thérapie combinée avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux

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

Albiglutide 50 mg/w + oral antidiabetic drugs versus liraglutide 1.8mg/d + oral antidiabetic drugs
Bibliography: Pratley 2014 HARMONY 7

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

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

Albiglutide 30 to 50mg once weekly +/- OAD versus sitagliptin 25 to 100 mg +/- OAD in patients with renal impairment
Bibliography: Leiter 2014 HARMONY 8

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

3.1.1.2.1.5. Thérapie combinée avec une insuline basale

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

Albiglutide + insulin glargine +/- oral antidiabetic drugs versus prandial insulin lispro + insulin glargine +/- oral antidiabetic drugs
Bibliography: Rosenstock 2014 HARMONY 6

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

3.1.1.2.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

L'efficacité et l'innocuité de la molécule ont été analysées dans un programme de recherche clinique

intitulé HARMONY (Kalra 2016). Il regroupe huit essais cliniques dans lesquels l'albiglutide est comparé à de l'insuline glargine, de la sitagliptine, de la pioglitazone, du glimépiride, de l'insuline lispro et du liraglutide. La perte de poids enregistrée est en moyenne de 1,05 kg.

3.1.1.2.3. Conclusion du jury

L'albiglutide, versus placebo, ne produit pas de réduction pondérale avérée *(GRADE C).*

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la réduction du poids n'est significative que versus les molécules suivantes : les sulfamidés hypoglycémiants, la pioglitazone, l'insuline dans un ordre de grandeur de 2 à 5 kg *(GRADE C).*

3.1.1.3. Albiglutide : son effet sur la pression artérielle ?

Cette question concerne uniquement l'effet sur la pression artérielle.
L'objectif thérapeutique est décrit en question 2.

3.1.1.3.1. Que dit l'étude de la littérature?

3.1.1.3.1.1. Que disent les études ?

Le changement de pression artérielle était rapporté dans 3 des 8 études qui étaient éligibles pour cette synthèse méthodique.
Seule une étude a effectué des tests statistiques pour ce critère de jugement (Ahren 2014). Elle ne trouve pas de différence dans le changement de PA entre l'albiglutide, la sitagliptine, le glimépiride ou le placebo en addition à une thérapie avec de la metformine.
Karagiannis 2015 a effectué une méta-analyse de 4 études comparant l'albiglutide à un placebo (en ajout à tout traitement par AD oraux) et n'a trouvé aucune différence statistiquement significative pour la modification des chiffres de pression artérielle entre albiglutide et placebo.

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

3.1.1.3.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

L'expert mentionne les effets cardiovasculaires des agonistes du récepteur du GLP-1 en général :
Une méta-analyse des essais cliniques incluant le liraglutide, l'exénatide-BID et -QW a montré une diminution significative de la valeur de la pression artérielle systolique (de -1,79 à -2,39 mmHg) induite par les agonistes du récepteur du GLP-1 versus placebo. Un trend négatif fut aussi noté pour les valeurs de pression artérielle diastolique, sans pour autant atteindre la signification statistique (Madsbad 2015).

Les valeurs de PA ne furent pas modifiées dans les programmes d'études "Head-to-Head".

3.1.1.3.3. Conclusion du jury

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale donnée au point 3.1.7.

3.1.1.4. Albiglutide : son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?

3.1.1.4.1 Que dit l'étude de la littérature?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée à ce sujet.

3.1.1.4.2. Avis de l'expert

Les experts n'ont fourni aucune information à ce sujet non plus.

3.1.1.4.3. Conclusion du jury

Vu le manque de données, le jury ne peut prendre de décision ici.

3.1.1.5. Albiglutide : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?

3.1.1.5.1. Que dit l'étude de la littérature?

Tableau 32. *Fréquence des effets indésirables pour l'albiglutide (Résumé des Caractéristiques du Produit de l'Eperzan©)*

Classe de système d'organe	**Fréquence**		
	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**
Infections et infestations		Pneumonie	
Métabolisme et troubles nutritionnels	Hypoglycémie (quand Eperzan© est utilisé en association avec l'insuline ou un sulfamide)	Hypoglycémie (quand Eperzan© est utilisé en monothérapie ou en association avec la metformine ou la pioglitazone)	
Affections cardiaques		Fibrillation /flutter auriculaire	
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, nausées	Vomissements, constipation, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien	Pancréatite, occlusion intestinale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection		

3.1.1.5.2. Avis de l'expert (Goderis 2016)

- L'arrêt du traitement en raison d'effets secondaires indésirables varie, selon l'étude, de 5% (30 mg) à 13% (50 mg) et ne semble pas être lié au type de molécule à laquelle le produit est associé.
- Des épisodes de diarrhée surviennent chez 9 à 13%,
- des épisodes nauséeux surviennent chez environ 10%

- et des vomissements chez 3 à 7% de la population participant à l'essai clinique.
- Une hypoglycémie sévère se produit rarement et seulement en combinaison avec une autre molécule (sulfonylurée ou pioglitazone).
- Des réactions locales au niveau des sites d'injection sont fréquentes, pour 8 à 23% des patients traités à l'albiglutide. Dans l'étude où une comparaison statistique est effectuée versus placebo, la différence a été significative.
- Des infections des voies respiratoires supérieures ont été observées chez 10,4% des patients traités par albiglutide (Harmony-7) (Trujillo 2015).
- Aucune interaction significative n'a été observée lors de la coadministration de warfarine, de digoxine et de contraceptifs oraux. L'albiglutide a fait chuter l'aire sous la courbe (AUC) et la concentration maximale observée (Cmax) de la simvastatine en coadministration.
- Chez 4% des patients, des anticorps se sont développés mais cela n'a pas conduit à une diminution de l'effet hypoglycémiant. Des réactions locales ont cependant été observées au niveau du site d'injection chez des patients ayant développé des anticorps (41%) par rapport à des patients sans anticorps (14%) (Tella 2015).

3.1.1.5.3. Conclusion du jury

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale donnée au point 3.1.7.

3.1.2. Dulaglutide

3.1.2.1. Dulaglutide : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?

3.1.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

3.1.2.1.1.1. Monothérapie

Dulaglutide versus metformine

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

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle, 807 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous régime, activité physique ou un ou plusieurs AD oraux, ont été randomisés : soit dulaglutide 1,5 mg 1x/semaine, soit dulaglutide 0,75 mg 1x/semaine, soit metformine titrée à 1.500-2.000 mg, pendant 52 semaines.

À peu près 70% des patients étaient déjà sous une (faible) dose d'AD oraux (surtout la metformine), et pour ceux-ci une période de sevrage de 2 semaines était requise. Le critère de jugement principal était la modification d'HbA_{1c} à 26 semaines.
L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète était de 3 ans, l'HbA_{1c} initiale était 7,6% et l'IMC moyen de 34 kg/m².

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique ou 1 AD oral, à 26

semaines, le dulaglutide 1,5 mg par semaine était non-inférieur et supérieur à la metformine en monothérapie en ce qui concerne la diminution d'HbA_{1c} (différence inter-traitement de 0,22% (IC 95% : -0,36 à -0,08)).
Il n'est pas précisé si cette supériorité est également établie dans l'analyse de sensibilité, plus prudente (mais non rapportée). La pertinence clinique de la différence est incertaine.
(GRADE B)

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

À 52 semaines, le dulaglutide 1,5 mg ainsi que le dulaglutide 0,75 mg étaient non inférieurs à la metformine en ce qui concerne la diminution de l'HbA_{1c}. *(GRADE C)*

3.1.2.1.1.2. Thérapie combinée avec la metformine

Dulaglutide + metformine versus placebo + metformine

dulaglutide 1.5 mg once weekly or dulaglutide 0.75 mg once weekly + metformin ≥ 1500 mg versus placebo + metformin ≥ 1500 mg
Bibliography: Nauck 2014 AWARD-5

Dans cette RCT à 4 bras, en double aveugle, le dulaglutide 1,5 mg, le dulaglutide 0,75 mg et la sitagliptine étaient comparés entre eux et avec un placebo. Les comparaisons avec la sitagliptine sont rapportées ailleurs dans ce document.
Dans cette étude 783 patients, dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous 1 ou 2 antidiabétique(s) oral(ux), ont d'abord été inclus dans une période préparatoire durant laquelle ils étaient sevrés des tous les AD oraux avec metformine titrée jusqu'à ≥1.500 mg/jour. Après cela, ils ont été randomisés entre dulaglutide 1,5 mg 1x/semaine, dulaglutide 0,75 mg 1x/semaine, ou placebo, pendant 26 semaines.
L'âge moyen était de 54 ans, la durée moyenne du diabète de 7 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,1% et l'IMC moyen était de 31 kg/m².

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

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

Dulaglutide + metformine versus sitagliptine + metformine

dulaglutide 1.5 mg once weekly or dulaglutide 0.75 mg once weekly + metformin ≥ 1500 mg versus sitagliptin 100 mg/d + metformin ≥ 1500 mg
Bibliography: Nauck 2014 AWARD-5 and Weinstock 2015 (104 weeks)

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

Dans cette étude de non-infériorité, 921 patients, dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous 1 ou 2 antidiabétique(s) oral(ux), ont d'abord été inclus dans une période préparatoire durant laquelle ils étaient sevrés des tous les AD oraux avec metformine titrée jusqu'à ≥1.500 mg/jour. Après cela, ils ont été randomisés entre dulaglutide 1,5 mg 1x/semaine, dulaglutide 0,75 mg 1x/semaine, ou sitagliptine 100 mg 1x/jour, pendant 104 semaines. Le critère de jugement principal

était la modification dHbA_{1c} à 52 semaines.
L'âge moyen était de 54 ans, la durée moyenne du diabète de 7 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,1% et l'IMC moyen était 31 kg/m².

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 52 semaines et à 104 semaines, il y avait une diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} sous dulaglutide 1,5 mg ou sous dulaglutide 0,75 mg versus 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

Dans cette RCT de non-infériorité, en ouvert, 599 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥1.500 mg/jour), ont été randomisés : soit dulaglutide 1,5 mg 1x/semaine, soit liraglutide 1,8 mg 1x/jour, pendant 26 semaines.
La dose moyenne de metformine était de +/- 2.000 mg/jour. L'âge moyen était de 56,5 ans, la durée moyenne du diabète de 7,2 ans, l'HbA1c de base était de 8,1% et l'IMC moyen était 33,5 kg/m².
Le nombre de patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde n'était pas rapporté. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de l'étude mais surtout par la courte durée. Il n'est pas clair, par exemple, si le léger avantage pour la perte de poids vu sous liraglutide après 26 semaines se maintient sur le long terme.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, l'ajout de dulaglutide était non-inférieur à l'ajout de liraglutide en ce qui concerne la diminution de l'HbA_{1c}. *(GRADE B)*

3.1.2.1.1.3. Thérapie combinée avec metformine + sulfamidés hypoglycémiants

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

Dulaglutide 1.5 mg or dulaglutide 0.75 mg + metformin + glimepiride versus insulin glargine + metformin + glimepiride
Bibliography: Giorgino 2015 AWARD-2

Dans cette RCT de non-infériorité en ouvert, 810 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous 1 ou plusieurs AD oraux (comprenant au minimum la metformine ou un sulfamidé hypoglycémiant) ont d'abord été inclus dans une période préparatoire (ou « run-in ») durant laquelle leur ancien traitement fut arrêté avec stabilisation sous metformine ≥1.500 mg/jour + glimépiride ≥4mg/jour. Après cette stabilisation, ils ont été randomisés : soit dulaglutide 1,5mg 1x/semaine, soit dulaglutide 0,75 mg 1x/semaine, soit insuline glargine titrée, pendant 78 semaines.
Le critère de jugement principal a été mesuré après 52 semaines.
L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,1% et l'IMC moyen était de 32 kg/m². Après 52 semaines la dose moyenne d'insuline glargine était de 29 unités, la dose moyenne de glimépiride était de 5,4 mg/jour, et la dose moyenne de metformine était de 2.300 mg/jour.

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + glimépiride, à 52 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout de dulaglutide 1,5 mg, versus ajout d'insuline glargine.
Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + glimépiride, à 52 semaines, l'ajout de dulaglutide 0,75 mg s'est montré non inférieur à l'ajout d'insuline glargine en termes de diminution de l'HbA_{1c}.
Ces résultats étaient maintenus à 78 semaines.
(GRADE C)

3.1.2.1.1.4. Thérapie combinée avec metformine + pioglitazone

Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus placebo + metformine + pioglitazone

Dulaglutide 1.5 mg once weekly or 0.75mg once weekly + metformin + pioglitazone versus placebo + metformin + pioglitazone
Bibliography: Wysham 2014 AWARD-1

Dans cette RCT à 4 bras, en double aveugle, le dulaglutide 1,5mg 1x/semaine, le dulaglutide 0,75 mg 1x/semaine et l'exénatide 10 µg 2x/jour étaient comparés entre eux et avec un placebo. Les résultats pour les autres bras du traitement sont rapportés ailleurs dans cette revue de la littérature.
Les patients dans cette étude étaient insuffisamment contrôlés sous 1 ou plusieurs AD oraux. Ils ont d'abord été inclus dans une période préparatoire (ou « lead-in ») durant laquelle leur ancien traitement fut arrêté et stabilisés sous metformine + pioglitazone (dose maximale tolérée).
A la randomisation, la dose moyenne de metformine était ≥2.500 mg/jour et la dose moyenne de pioglitazone était 45 mg/jour.
700 patients ont été randomisés : soit dulaglutide 1,5 mg, soit dulaglutide 0,75 mg, soit placebo pendant 26 semaines. L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,1% et l'IMC moyen était de 33 kg/m².

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par certaines questions sur le nombre plus important d'abandons et de traitements de recours pour hyperglycémie dans le groupe placebo, ainsi que par une méthode de mise en aveugle peu claire.
Les participants étaient sous un autre traitement avant l'étude (et sous metformine et pioglitazone durant l'étude). Ceci soulève quelques questions, notamment le fait de savoir si la population incluse dans cette étude est représentative de la population générale avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé sous metformine + pioglitazone.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + pioglitazone, à 26 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout de dulaglutide 1,5 mg ou dulaglutide 0,75 mg, versus placebo. *(GRADE B)*

Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus exénatide + metformine + pioglitazone

Dulaglutide 1.5 mg once weekly or 0.75mg once weekly + metformin + pioglitazone versus exenatide 10µg twice daily + metformin + pioglitazone
Bibliography: Wysham 2014 AWARD-1

Dans cette RCT à 4 bras, en double aveugle, le dulaglutide 1,5 mg 1x/semaine, le dulaglutide 0,75 mg

1x/semaine et l'exénatide 10 µg 2x/jour étaient comparés entre eux et avec un placebo. Les résultats pour les autres bras du traitement sont rapportés ailleurs dans cette revue de la littérature.
La comparaison versus exénatide était faite en non-infériorité.
Les patients dans cette étude étaient insuffisamment contrôlés sous 1 ou plusieurs AD oraux. Ils ont d'abord été inclus dans une période préparatoire (ou « lead-in ») durant laquelle leur ancien traitement fut arrêté et stabilisés sous metformine + pioglitazone (dose maximale tolérée).
A la randomisation, la dose moyenne de metformine était ≥2.500 mg/jour et la dose moyenne de pioglitazone était 45 mg/jour.
835 patients ont été randomisés : soit dulaglutide 1,5 mg, soit dulaglutide 0,75 mg, soit placebo, pendant 26 semaines. L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,1% et l'IMC moyen était de 33 kg/m².

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le fait que cette comparaison de l'étude était en ouvert et par des interrogations quant à la façon de traiter les données manquantes.
Les participants étaient sous un autre traitement avant l'étude (sous metformine et pioglitazone durant l'étude). Ceci soulève quelques questions, notamment le fait de savoir si la population incluse dans cette étude est représentative de la population générale avec diabète de type 2 insuffisamment contrôlé sous metformine + pioglitazone.

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

3.1.2.1.1.5. Thérapie combinée avec sulfamidés hypoglycémiants

Dulaglutide + glimépiride versus placebo + glimépiride

Dulaglutide 1.5 mg once weekly + glimepiride (mean 4.8 mg/d) versus placebo + glimepiride
Bibliography: Dungan 2016 AWARD-8

Dans cette RCT en double aveugle, 300 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous sulfamidés hypoglycémiants (≥ la moitié de la dose maximale) ont été randomisés : soit dulaglutide 1,5 mg, soit placebo, pendant 24 semaines. Ils ont d'abord changé de SH, et sont passés au glimépiride (période « lead-in » de 2 semaines).
L'âge moyen était de 58 ans, la durée moyenne du diabète de 7,6 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,4% et l'IMC moyen était de 31,5 kg/m². Le nombre de patients avec un antécédent de maladie cardiovasculaire n'est pas rapporté. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus. La dose moyenne de glimépiride au début de l'étude était 4,8 mg/jour.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par certaines questions sur la randomisation, le respect du secret d'attribution et la mise en aveugle, ainsi que par des questions sur la dose de glimépiride et le manque de stabilisation de l'HbA_{1c} après ce changement vers la glimépiride. La courte durée de l'étude pose problème également.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous glimépiride, à 24 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout de dulaglutide 1,5 mg versus placebo. *(GRADE C)*

3.1.2.1.1.6. Thérapie combinée avec traitement conventionnel par insuline

Dulaglutide + insuline lispro prandiale versus insuline glargine + insuline lispro prandiale

Dulaglutide 1.5 mg or dulaglutide 0.75 mg + prandial insulin lispro +/- metformin versus insulin glargine + prandial insulin lispro +/- metformin
Bibliography: Blonde 2015 AWARD-4

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

L'âge moyen était de 59 ans, la durée moyenne du diabète de 12,5 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 32,5 kg/m². Le nombre de patients avec un antécédent cardiovasculaire n'est pas rapporté. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.
La dose moyenne d'insuline glargine à 26 semaines était de 64 unités. La dose moyenne quotidienne d'insuline lispro sous dulaglutide 1,5mg était de 93 unités, de 97 unités sous dulaglutide 0,75 mg et de 68 unités sous insuline glargine.

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous « traitement conventionnel par insuline », à 26 semaines, l'ajout de dulaglutide 1,5 mg ou 0,75 mg était supérieur à l'ajout d'insuline glargine en ce qui concerne la diminution de l'HbA_{1c}. Ces différences étaient maintenues à 52 semaines.
(GRADE C (VERY LOW))

3.1.2.1.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

L'efficacité et l'innocuité de la molécule furent analysées dans un programme de recherche clinique intitulé AWARD (Assessment of Weekly Administration of LY21892265 in Diabetes) (Kalra 2016). Dans ce programme de six études, deux doses du médicament (0,75 mg et 1,5 mg) furent comparées à un placebo, à de l'exénatide-BID, de l'insuline glargine, de la metformine, et de la sitagliptine. La dose de 1,5 mg de dulaglutide fut comparée à 1,8 mg de liraglutide. La durée des essais cliniques a varié entre 26 et 104 semaines.

La réduction de la valeur d'HbA_{1c} avec une dose de 1,5 mg oscilla entre 0,8 – 1,6%. Le critère de jugement primaire fut atteint dans toutes les études. Utilisé à la dose de 1,5 mg, le dulaglutide s'est révélé supérieur en termes d'efficacité par rapport aux différents comparateurs actifs, à l'exception de l'étude AWARD-6 où seul le critère de non-infériorité fut atteint par rapport au liraglutide 1,8 mg (un résultat non obtenu par les autres agonistes du récepteur du GLP-1). Quoique considéré comme "long-acting", le dulaglutide est apparu meilleur pour ce qui est du contrôle de la glycémie postprandiale comparé à l'exénatide-BID.

3.1.2.1.3. Conclusion du jury

Le dulaglutide permet une baisse avérée du taux de HbA_{1C} (baisse de HbA_{1C} de 0,84 - 1,3) *(GRADE C)*.
Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la diminution du

taux de HbA_{1c} est du même ordre de grandeur *(GRADE C)* sauf pour la sitagliptine 100 mg, qui produit une baisse du taux de HbA_{1c} inférieure à celle produite par le dulaglutide 1,5 mg *(GRADE C-B)*.

3.1.2.2. Dulaglutide : son effet sur le poids corporel ?

3.1.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.2.2.1.1. Monothérapie

Dulaglutide versus metformine

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

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

À 52 semaines, ces différences de perte de poids entre les trois groupes étaient maintenues. *(GRADE C)*

3.1.2.2.1.2. Thérapie combinée avec la metformine

Dulaglutide + metformine versus placebo + metformine

dulaglutide 1.5 mg once weekly or dulaglutide 0.75 mg once weekly + metformin ≥ 1500 mg versus placebo + metformin ≥ 1500 mg
Bibliography: Nauck 2014 AWARD-5

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative pour la perte de poids sous dulaglutide 1,5 mg ou sous dulaglutide 0,75 mg versus placebo. Il y avait une perte de poids plus importante sous dulaglutide que sous placebo.
GRADE: not assessed

Dulaglutide + metformine versus sitagliptine + metformine

dulaglutide 1.5 mg once weekly or dulaglutide 0.75 mg once weekly + metformin ≥ 1500 mg versus sitagliptin 100 mg/d + metformin ≥ 1500 mg
Bibliography: Nauck 2014 AWARD-5 and Weinstock 2015 (104 weeks)

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

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

Le groupe bibliographique a une certaine réserve quant à l'estimation de la différence entre les deux groupes en raison du dessin en ouvert, mais la limite principale est la durée de l'étude. Il n'est par exemple pas clair que le petit bénéfice observé pour la perte de poids en faveur du liraglutide après

26 semaines soit maintenu à plus long terme.
Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, la perte de poids corporel suite à l'ajout de dulaglutide différait de façon statistiquement significative de la modification liée à l'ajout de liraglutide.
Il y avait une perte de poids plus importante avec le liraglutide qu'avec le dulaglutide. La différence était de 0,71 kg (IC 95% : 0,17 à 1,26). La limite inférieure de l'intervalle de confiance comprend la valeur d'un effet cliniquement non pertinent.
(GRADE B)

3.1.2.2.1.3. Thérapie combinée avec metformine + sulfamidés hypoglycémiants

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

Dulaglutide 1.5 mg or dulaglutide 0.75 mg + metformin + glimepiride versus insulin glargine + metformin + glimepiride
Bibliography: Giorgino 2015 AWARD-2

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + glimépiride, à 52 semaines, la perte de poids corporel suite à l'ajout de dulaglutide 1,5 mg ou 0,75 mg différait de façon statistiquement significative de la modification liée à l'ajout d'insuline glargine.
Il y avait une perte de poids plus importante pour chacune des doses de dulaglutide que sous insuline glargine.
Ces résultats étaient maintenus à 78 semaines.
(GRADE C)

3.1.2.2.1.4. Thérapie combinée avec metformine + pioglitazone

Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus placebo + metformine + pioglitazone

Dulaglutide 1.5 mg once weekly or 0.75mg once weekly + metformin + pioglitazone versus placebo + metformin + pioglitazone
Bibliography: Wysham 2014 AWARD-1

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + pioglitazone, à 26 semaines, la modification de poids corporel suite à l'ajout de dulaglutide différait de façon statistiquement significative de celle liée à l'ajout insuline glargine.
Le poids dans le groupe dulaglutide 1,5 mg avait diminué comparé au groupe placebo (ou le poids avait augmenté).
Par contre, dans le groupe dulaglutide 0,75 mg, on observa moins de prise de poids que dans le groupe placebo.
(GRADE B)

Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus exénatide + metformine + pioglitazone

Dulaglutide 1.5 mg once weekly or 0.75mg once weekly + metformin + pioglitazone versus exenatide 10µg twice daily + metformin + pioglitazone
Bibliography: Wysham 2014 AWARD-1

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + pioglitazone, à 26 semaines, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les modifications de poids sous dulaglutide 1,5mg versus exénatide.
Il y avait cependant plus de perte de poids sous exénatide, que sous dulaglutide 0,75mg.
Ces différences étaient maintenues à 52 semaines.
(GRADE C)

3.1.2.2.1.5. Thérapie combinée avec sulfamidés hypoglycémiants

Dulaglutide + glimépiride versus placebo + glimépiride

Dulaglutide 1.5 mg once weekly + glimepiride (mean 4.8 mg/d) versus placebo + glimepiride
Bibliography: Dungan 2016 AWARD-8

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

3.1.2.2.1.6. Thérapie combinée avec traitement conventionnel par insuline

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

Dulaglutide 1.5 mg or dulaglutide 0.75 mg + prandial insulin lispro +/- metformin versus insulin glargine + prandial insulin lispro +/- metformin
Bibliography: Blonde 2015 AWARD-4

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous « traitement conventionnel par insuline », à 26 semaines, la modification de poids corporel sous dulaglutide 1,5mg ou dulaglutide 0,75mg différait de façon statistiquement significative du changement de poids sous insuline glargine.
Dans le groupe sous dulaglutide 1,5mg, le poids était diminué alors que dans le groupe sous insuline glargine, le poids avait augmenté par rapport au poids initial.
Dans le groupe sous insuline glargine, il y avait une prise de poids plus importante que dans le groupe sous dulaglutide 0,75 mg.
Ces différences étaient maintenues à 52 semaines.
(GRADE C (VERY LOW))

3.1.2.2.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

L'efficacité et l'innocuité de la molécule furent analysées dans un programme de recherche clinique intitulé AWARD (Assessment of Weekly Administration of LY21892265 in Diabetes) (Kalra 2016). Une réduction de poids jusqu'à 3,2 kg a été observée.

3.1.2.2.3. Conclusion du jury

Le dulaglutide, contre placebo, produit une baisse pondérale avérée de 1,3 kg maximum *(GRADE B).*

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la réduction du poids n'est significative que versus molécules suivantes : les inhibiteurs de la DPP4 (sitagliptine) et l'insuline, dans un ordre de grandeur de 1 à 3 kg. *(GRADE C).*

3.1.2.3. Dulaglutide : son effet sur la pression artérielle ?

3.1.2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Cette question ne concerne que l'effet sur la pression artérielle. L'objectif thérapeutique est décrit en question 2.

3.1.2.3.1.1. Que disent les études ?

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

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

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

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

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

3.1.2.3.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

L'expert mentionne les effets cardiovasculaires des agonistes du récepteur du GLP-1 en général :
Une méta-analyse des essais cliniques incluant le liraglutide, l'exénatide-BID et -QW a montré une diminution significative de la valeur de la pression artérielle systolique (de -1,79 à -2,39 mmHg) induite par les agonistes du récepteur du GLP-1 versus placebo. Un trend négatif fut aussi noté pour les valeurs de pression artérielle diastolique, sans pour autant atteindre la signification statistique (Madsbad 2015).

Les valeurs de PA ne furent pas modifiées dans les programmes d'études "Head-to-Head".

3.1.2.3.3. Conclusion du jury

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

3.1.2.4. Dulaglutide : son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?

3.1.2.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée à ce sujet.

3.1.2.4.2. Avis de l'expert

Les experts n'ont fourni aucune information à ce sujet non plus.

3.1.2.4.3. Conclusion du jury

Etant donné le manque de données, le jury ne peut prendre aucune décision ici.

3.1.2.5. Dulaglutide : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?

3.1.2.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Tableau 33. *Fréquence des effets indésirables pour le dulaglutide (Résumé des Caractéristiques du Produit du Trulicity©)*

Classe de système d'organe	Fréquence			
	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**
Métabolisme and troubles nutritionnels	Hypoglycémie* (en cas d'utilisation concomitante avec de l'insuline prandiale, de la metformine ou de la metformine plus glimépiride)	Hypoglycémie* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone)		
Affections gastro-intestinales	Nausée, diarrhée, vomissement †, douleur abdominale †	Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastrooesophagie		Pancréatite aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Réactions au site d'injection	
Investigations		Tachycardie sinusale, bloc auriculoventriculaire (BAV) de 1er degré		

* Hypoglycémie symptomatique documentée et glycémie ≤ 3,9 mmol/L
† Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur.

3.1.2.5.2. Avis de l'expert (Goderis 2016)

- L'arrêt du traitement en raison d'effets secondaires indésirables s'est produit pour 1% à 3% des personnes traitées par dulaglutide 0,75 et entre 3% et 5% des personnes traitées par dulaglutide 1,5. Dans une étude, essai clinique comparatif avec le liraglutide, le traitement a été arrêté pour 21% des patients.
- Des épisodes de diarrhée surviennent chez 8 à 16% de la population participant à l'essai clinique.
- Des épisodes nauséeux surviennent chez 8% à 20%
- et des vomissements chez 3 à 17% de la population participant à l'essai clinique. Des effets secondaires gastro-intestinaux surviennent plus fréquemment en cas d'administration d'une dose plus importante de dulaglutide. Un taux d'effets secondaires gastro-intestinaux plus significatif a été observé dans des études comparatives avec placebo, sitagliptine, insuline glargine et insuline lispro.
- Les hypoglycémies sévères sont rares et seulement en association avec un agent antidiabétique dont un tel effet secondaire est connu (glimépiride/insuline lispro).
- Des réactions locales au niveau des sites d'injection sont mentionnées chez 1% environ des patients traités au dulaglutide. Des infections des voies respiratoires supérieures ont été

observées chez 4% des patients sous dulaglutide 1,5 mg et chez 5% des patients sous dulaglutide 0,75 mg (Trujillo 2015).

- Dans quatre études de phase II et cinq études de phase III, 1,6% environ des personnes ayant participé à l'essai clinique ont développé des anticorps. Cela n'a eu aucun effet sur l'action hypoglycémique du dulaglutide. Aucune interaction significative n'a été observée en cas de coadministration de paracétamol, de lovastatine, de lisinopril et de warfarine. Il n'y a pas eu d'ajustement posologique du traitement en cas d'insuffisance rénale et hépatique (Tella 2015).

3.1.2.5.3. Conclusion du jury

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

3.1.3. Exénatide (2x/jour)

3.1.3.1. Exénatide : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?

3.1.3.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

3.1.3.1.1.1. Monothérapie

Exénatide 2x/jour versus placebo

Exenatide 5µg twice daily or 10µg twice daily versus placebo
Bibliography: Moretto 2008

Dans cette RCT en double aveugle, 233 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous régime et activité physique, ont été randomisés : soit exénatide 5 µg 2x/jour, soit exénatide 10 µg 2x/jour, soit placebo, pendant 24 semaines.
L'âge moyen était de 54 ans, la durée moyenne du diabète de 2 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 7,8% et l'IMC moyen était de 31 kg/m².
Aucun patient souffrant de maladie cardiaque ou rénale significative n'était admis dans l'étude.

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique, à 24 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative sous exénatide 5 µg or 10 µg 2x/jour, versus placebo. *(GRADE B)*

3.1.3.1.1.2. Thérapie combinée avec la metformine

Exénatide 2x/jour + metformine versus placebo + metformine

Exenatide 5 µg or 10 µg twice daily + metformin ≥1500mg/d versus placebo + metformin metformin ≥1500mg/d
Bibliography: DeFronzo 2005

Dans cette RCT en triple aveugle, 336 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine ≥1.500 mg/jour ont été randomisés : soit exénatide 5 µg 2x/jour, soit exénatide 10 µg 2x/jour, soit placebo pendant 30 semaines.
L'âge moyen était de 53 ans, la durée moyenne du diabète de 5,9 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,2% et l'IMC moyen était de 34 kg/m².

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 30 semaines, il y avait une diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} sous exénatide 5 ou 10 µg 2x/jour, versus placebo. *(GRADE B)*

Exénatide 2x/jour + metformine versus sulfamidés hypoglycémiants + 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 glimepride 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

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

- Dans une RCT de non-infériorité en ouvert réalisée par Gallwitz 2012 (EUREXA), 1.029 patients ont été randomisés : exénatide ou glimépiride pendant 3 à 4 ans. Le critère de jugement principal était «délai jusqu'à l'échec du traitement» (l'échec de traitement était défini comme un contrôle glycémique inadéquat, HbA_{1c} >9% après les 3 premiers mois ou HbA_{1c} >7% lors de 2 visites consécutives séparées de 3 mois, après les 6 premiers mois). L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète de 5,7 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 7,5% et l'IMC moyen était de 32 kg/m². La dose moyenne de glimépiride était 2,01mg 1x/jour.

- Dans une RCT en simple aveugle réalisée par Derosa en 2011, 111 patients ont été randomisés : exénatide 10 µg 2x/jour ou glimépiride 2 mg 3x/jour pendant 52 semaines. L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète n'était pas rapportée, l'HbA_{1c} initiale était de 8,8% et l'IMC moyen était de 28 kg/m².

- Dans une RCT en simple aveugle réalisée par Derosa en 2010, 128 patients ont été randomisés : exénatide 10 µg 2x/jour ou glibenclamide 5 mg 3x/jour, pendant 52 semaines. L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète n'était pas rapportée, l'HbA_{1c} initiale était de 8,9% et l'IMC moyen était de 29 kg/m².

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par les différents dessins des études (EUREXA versus les deux études par Derosa), l'absence d'aveugle pour les intervenants et le nombre d'abandons élevé dans la plus grande étude. De plus, l'HbA_{1c} au début de l'étude était bien plus élevée dans les deux études réalisées par Derosa, comparé à l'étude EUREXA et la dose de sulfamidés hypoglycémiants était bien plus basse dans l'étude EUREXA que dans les deux études effectuées par Derosa.

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 52 semaines, il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour la diminution d'HbA_{1c} avec l'exénatide, versus sulfamidé

hypoglycémiant. *(GRADE C)*

Exénatide 2x/jour + metformine versus lixisénatide + metformine

Lixisenatide 20µg once daily + metformin 2000mg/d versus exenatide 10µg twice daily + metformin 2000mg/d
Bibliography: Rosenstock 2013 GetGoal-X

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle, 639 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôle sous metformine +/- 2.000 mg, ont été randomisés : soit lixisénatide 20 µg 1x/jour, soit exénatide 10 µg 2x/jour, pendant 24 semaines. L'âge moyen était de 54,7ans, la durée moyenne du diabète de 6,8 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,0% et l'IMC moyen était de 33,6 kg/m².
Les auteurs prévoyaient un suivi additionnel de 52 semaines pour les critères de sécurité mais à ce jour ces résultats n'ont pas (encore ?) été publiés.

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 24 semaines, le lixisénatide est non-inférieur en ce qui concerne la diminution d'HbA_{1c}, versus exénatide.
Veuillez noter que la limite supérieure de l'intervalle de confiance est de 0,3%. La marge de non-infériorité était fixée à 0,4% d'HbA_{1c}.
(GRADE C)

Exénatide 2x/jour + 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

Dans cette RCT de non-infériorité en ouvert, 363 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine +/- 2.000 mg/jour ont été randomisés : soit exénatide 10 µg 2x/jour, soit insuline aspart prémélangée 70/30 (PIA) 2x/jour pendant 26 semaines. L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète était de 5 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 7,9% et l'IMC moyen était de 33,4 kg/m².

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, l'exénatide était non-inférieur en ce qui concerne la diminution d'HbA_{1c}, versus insuline aspart prémélangée 70/30. La limite supérieure de l'intervalle de confiance est 0,29% ; la marge de non-infériorité était fixée à 0,4% d'HbA_{1c} pour cette étude. *(GRADE C)*

3.1.3.1.1.3. Thérapie combinée avec les sulfamidés hypoglycémiants

Exénatide 2x/jour + sulfamidé hypoglycémiant versus placebo + sulfamidé hypoglycémiant

Exenatide 5µg or 10µg twice daily + sulphonylurea versus placebo + sulfonylurea
Bibliography: Buse 2004

Dans cette RCT en triple aveugle, 377 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé par sulfamidé hypoglycémiant ont été randomisés : soit exénatide 5 µg 2x/jour, soit exénatide 10 µg 2x/jour, soit placebo, pendant 30 semaines.
L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,6% et l'IMC moyen était de 33 kg/m². Les participants prenaient la dose maximale efficace au moment de la

randomisation. 45% des patients prenaient du glipizide, 33% du glyburide et 20% du glimépiride.

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous sulfamidé hypoglycémiant, à 30 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative sous exénatide, versus placebo. *(GRADE C)*

3.1.3.1.1.4. Thérapie combinée avec la metformine, un sulfamidé hypoglycémiant ou les deux

Exénatide 2x/jour + changements de mode de vie + metformine et / ou sulfamidé hypoglycémiant versus placebo + changements de mode de vie + metformine et / ou sulfamidé hypoglycémiant

Exenatide 10µg twice daily + lifestyle modification +/MET +/- SU versus placebo + lifestyle modification + MET +/- SU
Bibliography: Apovian 2010

Dans cette RCT en double aveugle, 196 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine et/ou sulfamidé hypoglycémiant ont été randomisés : soit exénatide 10 µg 2x/jour, soit placebo, pendant 24 semaines.
Les patients dans les deux groupes ont également suivi un programme intensif destiné à modifier leur style de vie (régime et activité physique). Le critère de jugement principal dans cette étude était la perte de poids. L'âge moyen était de 54,8 ans, la durée moyenne du diabète de 5,5 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 7,6% et l'IMC moyen était de 33,8 kg/m².

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et/ou sulfamidé hypoglycémiant, à 24 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative sous exénatide 10 µg 2x/jour + changements de mode de vie, versus placebo + changements de mode de vie. *(GRADE C)*

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

Exénatide 2x/jour + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant versus liraglutide + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant

Liraglutide 1.8mg once daily +/- MET +/- SU versus exenatide 10µg twice daily +/- MET +/- SU
Bibliography: Buse 2009 LEAD-6

Dans cette RCT de non-infériorité, en ouvert, 464 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé par metformine + sulfamidé hypoglycémiant (63%) ou metformine seule (27%), ou SH seul (10%) ont été randomisés : soit liraglutide 1,8 mg 1x/jour, soit exénatide 10 µg 2x/jour, pendant 26 semaines.
L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 8,2 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,2% et l'IMC moyen était de 33 kg/m². Les patients avec une insuffisance cardiaque ou rénale n'étaient pas admis dans cette étude.

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et/ou sulfamidé hypoglycémiant, à 26 semaines, l'ajout de liraglutide 1,8 mg 1x/jour était supérieur à l'ajout d'exénatide 10 µg 2x/jour en ce qui concerne la diminution d'HbA_{1c}. *(GRADE C)*

3.1.3.1.1.5. Thérapie combinée avec la metformine + sulfamidé hypoglycémiant

Exénatide 2x/jour + metformine + sulfamidé hypoglycémiant versus placebo + metformine + sulfamidé hypoglycémiant

Exenatide 5µg or 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus placebo + metformin + sulphonylurea
Bibliography: Kendall 2005

Dans cette RCT en double aveugle, 733 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine ≥1.500mg + sulfamidé hypoglycémiant, ont été randomisés : soit exénatide 5 µg 2x/jour, soit exénatide 10 µg 2x/jour, soit placebo, pendant 30 semaines.
L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA_{1c} de base était de 8,5% et l'IMC moyen était 33,6 kg/m².

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + sulfamidé hypoglycémiant, à 30 semaines, l'HbA_{1c} présentait une diminution par rapport à la valeur de base plus forte sous exénatide 5 µg et 10 µg que sous placebo. *(GRADE B)*

Exénatide 2x/jour + metformine + sulfamidé hypoglycémiant versus insuline aspart biphasique (30% aspart) + metformine + sulfamidé hypoglycémiant
Deux RCTs (dont une avec trois bras) examinaient cette comparaison entre exénatide 10 µg 2x/jour et l'insuline biphasique aspart chez des patients insuffisamment contrôles sous metformine + sulfamidé hypoglycémiant.
Elles sont toutes deux de faible qualité. Les comparaisons sont détaillées ci-dessous. Il y a quelques différences, notamment pour la durée et le schéma posologique de l'insuline, ainsi que pour la possibilité d'arrêter le sulfamidé hypoglycémiant dans le bras avec insuline.

Les preuves sont contradictoires en ce qui concerne l'HbA_{1c} (en faveur de l'exénatide dans une étude, en faveur de l'insuline aspart biphasique dans l'autre). *(GRADE C (VERY LOW)*

Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus biphasic insulin aspart 2x/d+ metformin + sulphonylurea
Bibliography: Nauck 2007

Dans cette RCT de non-infériorité, 505 patients (dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé par metformine + sulfamidé hypoglycémiant « à efficacité optimale ») ont été randomisés : soit exénatide 10 µg 2x/jour, soit insuline aspart biphasique (30% d'aspart) 2x/jour, pendant 52 semaines.
L'âge moyen était de 59 ans, la durée moyenne du diabète de 10 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,6% et l'IMC moyen était de 30,4 kg/m². La dose d'insuline prémélangée à la fin de l'étude était 24,4 unités/jour.

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + sulfamidé hypoglycémiant, à 52 semaines, l'exénatide 10 µg 2x/jour est non-inférieur en ce qui concerne la diminution d'HbA_{1c}, versus insuline aspart biphasique. *(GRADE C)*

Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus biphasic insulin aspart twice daily + metformin
Bibliography: Bergenstal 2009

Cette étude comportait trois bras et comparait l'exénatide à deux schémas posologiques d'insuline aspart biphasique (30).
Dans cette RCT de non-infériorité en ouvert, 248 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine + sulfamidé hypoglycémiant ont été randomisés soit sous exénatide 10 µg 2x/jour avec maintien de leur traitement de base (metformine + sulfamidé hypoglycémiant), soit sous insuline aspart biphasique (30% d'aspart) avec metformine, mais arrêt du sulfamidé hypoglycémiant. La durée de l'étude était de 24 semaines.
L'âge moyen était de 52 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 10,2% et l'IMC moyen était de 34 kg/m². A la fin de l'étude, la dose moyenne d'insuline prémixée était de 96,1 unités/jour.

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + sulfamidé hypoglycémiant, à 24 semaines, l'ajout d'insuline aspart biphasique à la metformine était supérieur à l'ajout d'exénatide 10 µg 2x/jour à la metformine + sulfamidé hypoglycémiant, en ce qui concerne la diminution d'HbA_{1c}. *(GRADE C)*

Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus biphasic insulin aspart once daily + metformin + sulphonylurea
Bibliography: Bergenstal 2009

Cette étude comportait trois bras et comparait l'exénatide à deux schémas posologiques d'insuline aspart biphasique (30).
Dans cette RCT de non-infériorité en ouvert, 248 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine + sulfamidé hypoglycémiant ont été randomisés soit sous exénatide 10 µg 2x/j avec maintien de leur traitement de base (metformine + sulfamidé hypoglycémiant), soit sous insuline aspart biphasique (30% d'aspart) avec maintien du traitement de base (metformine + sulfamidé hypoglycémiant). La durée de l'étude était de 24 semaines.
L'âge moyen était de 52 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 10,2% et l'IMC moyen était de 34 kg/m².
À la fin de l'étude, la dose moyenne d'insuline prémixée était de 44,9 unités/jour.

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + sulfamidé hypoglycémiant, à 24 semaines, l'ajout d'insuline aspart biphasique à la metformine + sulfamidé hypoglycémiant était supérieur à l'ajout d'exénatide 10 µg 2x/jour à la metformine + sulfamidé hypoglycémiant, en ce qui concerne la diminution d'HbA_{1c}. *(GRADE C)*

Exénatide + metformine + sulfamidé hypoglycémiant versus insuline glargine + metformine + sulfamidé hypoglycémiant

Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus insulin glargine + metformin + sulfonylurea
Bibliography: Heine 2005

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

L'âge moyen était de 59 ans, la durée moyenne du diabète de 9,5 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,2% et l'IMC moyen était de 31 kg/m². À la fin de l'étude, la dose moyenne d'insuline prémixée était de 25,0 unités/jour.

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + sulfamidé hypoglycémiant, à 26 semaines, l'ajout d'exénatide est non-inférieur en ce qui concerne la diminution d'HbA_{1c}, à l'ajout d'insuline glargine. *(GRADE C)*

3.1.3.1.1.6. Thérapie combinée avec la metformine + pioglitazone

Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus exénatide + metformine + pioglitazone
Voir dulaglutide (3.1.2.1.1.4. Thérapie combinée avec metformine + pioglitazone: Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus exénatide + metformine + pioglitazone).

3.1.3.1.1.7. Thérapie combinée avec des AD oraux

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

Exenatide LR 2mg once weekly +/- OAD versus exenatide 10µg twice daily +/- OAD
Bibliography: Drucker 2008 DURATION-1, Blevins 2011 DURATION-5

Deux RCTs comparaient l'exénatide 10 µg 2x/jour à l'exénatide 2 mg 1x/semaine chez des patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous régime + activité physique et/ ou ≥ 1 AD oral(ux).
Dans la première étude (RCT de non-infériorité en ouvert par Drucker 2008 DURATION-1) 303 patients ont été randomisés sous exénatide LR 2 mg 1x/semaine ou sous exénatide 10 µg 2x/jour pendant 30 semaines.
L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 6,7 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,3% et l'IMC moyen était de 35 kg/m².

Dans la seconde étude (RCT de non-infériorité en ouvert par Blevins 2011 DURATION-5) 254 patients ont été randomisés et suivis pendant 24 semaines. L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète de 7 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,4% et l'IMC moyen était de 33 kg/m².

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin d'étude en ouvert et le traitement inadéquat des données manquantes.
L'interprétation des résultats est rendue difficile par l'inclusion de patients avec n'importe quelle thérapie AD orale de base. Il est difficile de tirer une conclusion quant à l'intérêt de la combinaison d'un agoniste du récepteur du GLP-1 avec un médicament antidiabétique oral spécifique sur base de ces résultats.

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

Exénatide 2x/jour + AD oraux versus insuline glargine + AD oraux

Exenatide 10µg twice daily + OAD versus insulin glargine + OAD
Bibliography: Davies 2009 HEELA

Dans cette RCT en ouvert, 235 patients avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par 2 ou 3 AD oraux ont été randomisés : soit exénatide 10 µg 2x/jour, soit insuline glargine, pendant 26 semaines.

La dose moyenne d'insuline glargine à la fin de l'étude était de 38,7 unités/jour.
L'âge moyen était de 56,5 ans, la durée moyenne du diabète de 8,7 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,6% et l'IMC moyen était de 34,1 kg/m². 15,8% des participants avaient des antécédents cardiovasculaires. Les patients avec une insuffisance rénale n'étaient pas admis dans cette étude (créatinine sérique ≥135 µmol/L pour les hommes, ≥110 µmol/L pour les femmes).

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

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous 2 ou 3 AD oraux, à 26 semaines, il n'y avait pas de différence en ce qui concerne les changements d'HbA_{1c} suite à l'ajout d'exénatide 10 µg versus l'ajout d'insuline glargine. *(GRADE C)*

3.1.3.1.1.8. Thérapie combinée avec l'insuline glargine

Exénatide 2x/jour + insuline glargine +/- metformine ou pioglitazone versus placebo + insuline glargine +/- metformine ou pioglitazone

Exenatide twice daily + insulin glargine +/- MET +/- PIO vs placebo + insulin glargine +/- MET +/- PIO
Bibliography: Buse 2011

Dans cette RCT en double aveugle, 464 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous insuline glargine (min. 20 unités/jour), éventuellement combinée avec la metformine et/ou le pioglitazone ont été randomisés : exénatide 10 µg 2x/jour ou placebo, pendant 30 semaines. L'insuline glargine était titrée de façon à obtenir une glycémie à jeun de <100 mg/dL dans les deux groupes.
L'âge moyen était de 59 ans, la durée moyenne du diabète de 12 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,4% et l'IMC moyen était de 33 kg/m². Les participants avec une insuffisance cardiaque ou rénale cliniquement significative étaient exclus.

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous insuline glargine +/- metformine +/- pioglitazone, à 30 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout d'exénatide 10 µg 2x/jour, versus placebo. *(GRADE B)*

Exénatide 2x/jour + insuline glargine + metformine versus insuline lispro prandiale + insuline glargine + metformine

Exenatide 10µg twice daily + insulin glargine +/- metformin versus mealtime insulin lispro + insulin glargine +/- metformin
Bibliography: Diamant 2014

Dans cette RCT de non-infériorité en ouvert, 627 patients dont le diabète de type était insuffisamment contrôlé sous insuline glargine et metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant ont été randomisés : soit exénatide 10 µg 2x/jour, soit insuline lispro prandiale, pendant 30 semaines. Les sulfamidés hypoglycémiants étaient arrêtés.
L'âge moyen était de 60 ans, la durée moyenne du diabète de 12 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,2% et l'IMC moyen était de 32 kg/m².

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

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous insuline glargine et metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant, à 30 semaines, l'ajout d'exénatide 10 µg 2x/jour était non-inférieur à l'ajout d'insuline prandiale lispro en ce qui concerne la diminution d'HbA_{1c}. *(GRADE C)*

3.1.3.1.1.9. Triple thérapie versus thérapie séquentielle

Metformine + pioglitazone + exénatide 2x/jour versus metformine, puis sulfamidé hypoglycémiant, puis insuline glargine

triple therapy with MET+ PIO+ EXE vs sequential therapy with MET, then + SU, then + glargine in new-onset diabetes
Bibliography: Abdul-ghani 2015 EDICT

Dans cette RCT en ouvert, 249 patients avec un diabète de type 2 d'apparition récente, ont été randomisés. Ils ont reçu pendant 2 ans soit une triple thérapie avec metformine 2.000 mg/jour, pioglitazone 30 mg/jour et exénatide 10 µg 2x/jour, soit une thérapie séquentielle qui commençait par la metformine, avec ajout ensuite d'un sulfamidé hypoglycémiant puis d'insuline glargine si le contrôle était insuffisant. L'âge moyen était de 46 ans, la durée moyenne du diabète de 5 mois, l'HbA_{1c} initiale était de 8,6% et l'IMC moyen était de 36,5 kg/m².

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de l'étude, le traitement inadéquat des données manquantes (30% des valeurs manquaient), les cibles d'HbA_{1c} très strictes et certains soucis de notification sélective.

Chez des patients avec un diabète de type 2 d'apparition récente, après 2 ans, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative avec une triple thérapie metformine + pioglitazone + exénatide, versus une thérapie séquentielle (commençant par la metformine, puis le sulfamidé hypoglycémiant, puis l'insuline glargine en cas de contrôle insuffisant). *(GRADE C (VERY LOW))*

3.1.3.1.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

Son efficacité et son innocuité ont été évaluées dans trois essais cliniques de phase III regroupés dans le programme AMIGO (AC2993 Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes) (Kalra 2016). Ce programme fut conduit chez des patients diabétiques traités par metformine seule, sulfonylurées seules, ou association metformine/ sulfonylurées. Il en est ressorti une réduction de la valeur d'HbA_{1c} de 0,8% à 0,9% avec une réduction de poids d'environ 2,8 kg. L'effet hypoglycémiant fut démontré se prolonger sur une période de trois ans.

3.1.3.1.3. Conclusion du jury

L'exénatide permet une réduction du taux de HbA_{1C}-avérée (baisse de HbA_{1C} de 0,5- 0,7). *(GRADE B)*

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la baisse du taux de HbA_{1C} est toutefois du même ordre, à chaque fois non statistiquement significativement. *(GRADE C)*

3.1.3.2. Exenatide (2x/jour) : son effet sur le poids corporel ?

3.1.3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.3.2.1.1. Monothérapie

Exénatide 2x/jour versus placebo

Exenatide 5µg twice daily or 10µg twice daily versus placebo
Bibliography: Moretto 2008

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique, à 24 semaines, il y avait une différence statistiquement significative de modification de poids sous exénatide (les deux doses), versus placebo.
Il y avait une perte de poids plus importante avec les deux doses d'exénatide qu'avec placebo.
(GRADE B)

3.1.3.2.1.2. Thérapie combinée avec la metformine

Exénatide 2x/jour + metformine versus placebo + metformine

Exenatide 5 µg or 10 µg twice daily + metformin ≥1500mg/d versus placebo + metformin metformin ≥1500mg/d
Bibliography: DeFronzo 2005

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 30 semaines, il y avait une différence statistiquement significative des modifications de poids sous exénatide 5 or 10µg 2x/j, versus placebo.
Il y avait une perte de poids plus importante sous exénatide que sous placebo.
(GRADE B)

Exénatide 2x/jour + metformine versus sulfamidés hypoglycémiants + 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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 1 an et à 3 ans, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec l'exénatide, versus sulfamidé hypoglycémiant.
Il y avait une perte de poids plus importante avec exénatide qu'avec un sulfamidé hypoglycémiant (qui a entraîné une prise de poids).
(GRADE C (LOW to VERY LOW))

Exénatide 2x/jour + metformine versus lixisénatide + metformine

Lixisenatide 20µg once daily + metformin 2000mg/d versus exenatide 10µg twice daily + metformin 2000mg/d
Bibliography: Rosenstock 2013 GetGoal-X

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 24 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec le lixisénatide, versus exénatide.
Il y avait une de perte de poids moindre avec le lixisénatide qu'avec l'exénatide.
(GRADE C)

Exénatide 2x/jour + 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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec l'exénatide, versus insuline aspart prémélangée 70/30.
Il y avait une perte de poids plus importante avec l'exénatide qu'avec l'insuline aspart prémélangée 70/30 (qui entraîna une prise de poids).
(GRADE C)

3.1.3.2.1.3. Thérapie combinée avec les sulfamidés hypoglycémiants

Exénatide 2x/jour + sulfamidé hypoglycémiant versus placebo + sulfamidé hypoglycémiant

Exenatide 5µg or 10µg twice daily + sulphonylurea versus placebo + sulfonylurea
Bibliography: Buse 2004

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous sulfamidé hypoglycémiant, à 30 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec l'exénatide 10 µg, versus placebo.
Il y avait une perte de poids plus importante avec l'exénatide 10 µg qu'avec le placebo.
Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les modifications de poids sous exénatide 5 µg et sous placebo.
(GRADE C)

3.1.3.2.1.4. Thérapie combinée avec la metformine, un sulfamidé hypoglycémiant, ou les deux

Exénatide 2x/jour + changements de mode de vie + metformine et / ou sulfamidé hypoglycémiant versus placebo + changements de mode de vie + metformine et / ou sulfamidé hypoglycémiant

Exenatide 10µg twice daily + lifestyle modification +/MET +/- SU versus placebo + lifestyle modification + MET +/- SU
Bibliography: Apovian 2010

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et/ou sulfamidé hypoglycémiant, à 24 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec l'exénatide 10 µg 2x/jour + changements de mode de vie, versus placebo + changements de mode de vie.
Il y avait une perte de poids plus importante avec l'exénatide 10 µg 2x/jour qu'avec le placebo.
(GRADE C)

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

Exénatide 2x/jour + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant versus liraglutide + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant

Liraglutide 1.8mg once daily +/- MET +/- SU versus exenatide 10µg twice daily +/- MET +/- SU
Bibliography: Buse 2009 LEAD-6

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

3.1.3.2.1.5. Thérapie combinée avec la metformine + sulfamidé hypoglycémiant

Exénatide 2x/jour + metformine + sulfamidé hypoglycémiant versus placebo + metformine + sulfamidé hypoglycémiant

Exenatide 5µg or 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus placebo + metformin + sulphonylurea
Bibliography: Kendall 2005

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine+ sulfamidé hypoglycémiant, à 30 semaines, il y avait une différence statistiquement significative des modifications de poids sous exénatide 5 ou 10 µg 2x/jour, versus placebo.
Il y avait une perte de poids plus importante sous exénatide que sous placebo.
(GRADE B)

Exénatide 2x/jour + metformine + sulfamidé hypoglycémiant versus insuline aspart biphasique (30% aspart) + metformine + sulfamidé hypoglycémiant

Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus biphasic insulin aspart 2x/d+ metformin + sulphonylurea
Bibliography: Nauck 2007

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + sulfamidé hypoglycémiant, à 52 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec l'exénatide 10 µg versus insuline aspart biphasique.
Il y avait une perte de poids plus importante avec l'exénatide qu'avec l'insuline aspart biphasique (qui entraîna une prise de poids).
(GRADE C)

Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus biphasic insulin aspart twice daily + metformin
Bibliography: Bergenstal 2009

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + sulfamidé hypoglycémiant, à 24 semaines, la perte de poids corporel sous exénatide 10 µg plus metformine et sulfamidé hypoglycémiant différait de façon statistiquement significative de la modification de poids sous insuline aspart biphasique plus metformine, avec arrêt du sulfamidé hypoglycémiant (prise de poids).
(GRADE: not applicable)

Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus biphasic insulin aspart once daily + metformin + sulphonylurea
Bibliography: Bergenstal 2009

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + sulfamidé hypoglycémiant, à 24 semaines, la perte de poids corporel sous exénatide 10 µg plus metformine et sulfamidé hypoglycémiant différait de façon statistiquement significative de la modification de poids sous insuline aspart biphasique plus metformine + sulfamidé hypoglycémiant (prise de poids). *(GRADE: not applicable)*

Exénatide + metformine + sulfamidé hypoglycémiant versus insuline glargine + metformine + sulfamidé hypoglycémiant

Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus insulin glargine + metformin + sulfonylurea
Bibliography: Heine 2005

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + sulfamidé hypoglycémiant, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec l'exénatide, versus l'ajout d'insuline glargine.
Il y avait une de perte de poids dans le groupe sous exénatide comparé au groupe sous insuline glargine (où il y avait une prise de poids).
(GRADE C)

3.1.3.2.1.6. Thérapie combinée avec la metformine + pioglitazone

Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus exénatide + metformine + pioglitazone
Voir dulaglutide (3.1.2.2.1.4. Thérapie combinée avec metformine + pioglitazone : Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus exénatide + metformine + pioglitazone).

3.1.3.2.1.7. Thérapie combinée avec des AD oraux

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

Exenatide LR 2mg once weekly +/- OAD versus exenatide 10µg twice daily +/- OAD
Bibliography: Drucker 2008 DURATION-1, Blevins 2011 DURATION-5

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

Exénatide 2x/jour + AD oraux versus insuline glargine + AD oraux

Exenatide 10µg twice daily + OAD versus insulin glargine + OAD
Bibliography: Davies 2009 HEELA

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous 2 ou 3 AD oraux, à 26 semaines, il y il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec exénatide 10 µg, versus insuline glargine.
Il y avait une perte de poids plus importante avec l'exénatide qu'avec l'insuline glargine (qui entraîna une prise de poids).
(GRADE C)

3.1.3.2.1.8. Thérapie combinée avec l'insuline glargine

Exénatide 2x/jour + insuline glargine +/- metformine ou pioglitazone versus placebo + insuline glargine +/- metformine ou pioglitazone

Exenatide twice daily + insulin glargine +/- MET +/- PIO vs placebo + insulin glargine +/- MET +/- PIO
Bibliography: Buse 2011

Chez des patients s insuffisamment contrôlés sous insuline glargine +/- metformine +/- pioglitazone, à 30 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec exénatide 10 µg 2x/jour, versus placebo.
Il y avait une perte de poids plus importante avec l'exénatide qu'avec le placebo (qui provoquait une prise de poids).
(GRADE B)

Exénatide 2x/jour + insuline glargine + metformine versus insuline lispro prandiale + insuline glargine + metformine

Exenatide 10µg twice daily + insulin glargine +/- metformin versus mealtime insulin lispro + insulin glargine +/- metformin
Bibliography: Diamant 2014

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

3.1.3.2.1.9. Triple thérapie versus thérapie séquentielle

Metformine + pioglitazone + exénatide 2x/jour versus metformine, puis sulfamidé hypoglycémiant, puis insuline glargine

triple therapy with MET+ PIO+ EXE vs sequential therapy with MET, then + SU, then + glargine in new-onset diabetes
Bibliography: Abdul-ghani 2015 EDICT

Chez des patients avec un diabète de type 2 d'apparition récente, après 2 ans, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec une triple thérapie metformine + pioglitazone + exénatide, versus une thérapie séquentielle (commençant par la metformine, puis le sulfamidé hypoglycémiant, puis l'insuline glargine en cas de contrôle insuffisant).
Il y avait une perte de poids avec une triple thérapie metformine + pioglitazone + exénatide comparé au groupe avec une thérapie séquentielle (où il y avait une prise de poids).
(GRADE C (VERY LOW))

3.1.3.2.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

Son efficacité et son innocuité ont été évaluées dans trois essais cliniques de phase III regroupés dans le programme AMIGO (AC2993 Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes) (Kalra 2016). Il en est ressorti une réduction de poids d'environ 2,8 kg.

3.1.3.2.3. Conclusion du jury

L'exénatide permet, versus placebo, une baisse de poids avérée de 0,7 - 2,8 kg. *(GRADE C-B).*

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la réduction pondérale n'est significative que versus molécules suivantes : sulfamidé hypoglycémiant et insuline dans un ordre de grandeur de 3 – 6 kg *(GRADE C).*

3.1.3.3. Exenatide (2x/jour) : son effet sur la pression artérielle ?

3.1.3.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Cette question concerne uniquement l'effet sur la pression artérielle. L'objectif thérapeutique est décrit à la question 2.

3.1.3.3.1.1. Que disent les études ?

Pas de données.

3.1.3.3.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

L'expert mentionne les effets cardiovasculaires des agonistes du récepteur du GLP-1 en général :
Une méta-analyse des essais cliniques incluant le liraglutide, l'exénatide-BID et -QW a montré une diminution significative de la valeur de la pression artérielle systolique (de -1,79 à -2,39 mmHg) induite par les agonistes du récepteur du GLP-1 versus placebo. Un trend négatif fut aussi noté pour les valeurs de pression artérielle diastolique, sans pour autant atteindre la signification statistique (Madsbad 2015).

Les valeurs de PA ne furent pas modifiées dans les programmes d'études "Head-to-Head".

3.1.3.3.3. Conclusion du jury

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

3.1.3.4. Exénatide (2x/jour) : son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?

3.1.3.4.1 Que dit l'étude de la littérature ?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée à ce sujet.

3.1.3.4.2. Avis de l'expert

Les experts n'ont fourni aucune information à ce sujet non plus.

3.1.3.4.3. Conclusion du jury

Compte tenu du manque de données, le jury ne peut prendre de décision dans ce domaine.

3.1.3.5. Exenatide (2x/jour) : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?

3.1.3.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Tableau 34. *Fréquence des effets indésirables pour l'exénatide 2x/jour (*Résumé des Caractéristiques du Produit du Byetta©)

Effets indésirables par système d'organe	**Fréquence**					
	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**	**Indéterminée**
Affections du système immunitaire						
Réaction anaphylactique					X3	
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypoglycémie (avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant)	X1					
Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant)	X1					
Diminution de l'appétit		X1				
Déshydratation, généralement associée à des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées				X3		

Affections du système nerveux						
Céphalées		X1				
Sensation vertigineuse		X1				
Dysgueusie			X3			
Somnolence				X3		
Affections gastro-intestinales						
Obstruction intestinale				X4		
Nausées	X1					
Vomissements	X1					
Diarrhée	X1					
Dyspepsie		X1				
Douleur abdominale		X1				
Reflux gastroœsophagien		X1				
Distension abdominale		X1				
Pancréatite aiguë				X3		
Éructation			X3			
Constipation			X3			
Flatulence			X3			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Hyperhidrose		X1				
Alopécie				X3		
Rash maculaire et papulaire				X3		
Prurit, et/ou urticaire				X3		
Œdème angioneurotique				X3		
Affections du rein et des voies urinaires						
Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, dysfonctionnement rénal, augmentation de la créatinine sérique				X3		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Nervosité		X1				
Asthénie		X1				
Réaction au site d'injection		X1,3				
Investigations						
Perte de poids		X1				
Augmentation de l'INR (international normalised ratio) lors de l'utilisation concomitante avec la warfarine, quelques cas rapportés associés à des saignements						X

X1 Données des études comparatives contrôlées de Phase 3 versus placebo, insuline glargine ou 30 % d'insuline asparte soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline asparte (insuline asparte biphasique) au cours desquelles les patients recevaient également de la metformine, une thiazolidinedione ou un sulfamide hypoglycémiant en association avec BYETTA© ou le comparateur. (N= 1.788 patients en ITT (Intention de traiter) traités par BYETTA©.). Les données issues d'une étude de 30 semaines, comparant BYETTA© à l'insuline lispro, en ajout à un traitement préexistant par insuline basale (insuline glargine) n'ont pas été incluses.
X2 Dans les études contrôlées versus insuline au cours desquelles étaient associées de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence de ces événements était similaire chez les patients traités par l'insuline et chez les patients traités par BYETTA©.
X3Notifications spontanées.
X4 Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYETTA©. N total = 5.227 (incluant toutes les études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité d'emploi).

3.1.3.5.2. Avis de l'expert (Goderis 2016)

- L'arrêt du traitement en raison d'effets secondaires indésirables se produit chez 3 à 13% des sujets participant à l'essai clinique.
- Des effets secondaires gastro-intestinaux sont fréquents et semblent être liés à la posologie.
    - Des épisodes de diarrhée surviennent chez 3% à 18% des sujets participant à l'essai clinique.
    - Des épisodes de nausée surviennent chez 50% des sujets dans certaines études.
    - Des épisodes de vomissements se sont produits chez 4% à 25% des sujets selon l'étude. Certaines études ont mentionné des différences statistiquement significatives par rapport au placebo.
- Des hypoglycémies sévères sont rares et se produisent uniquement en combinaison avec une sulfonylurée ou de l'insuline.
- Des infections des voies respiratoires supérieures ont été rapportées chez 4% (AWARD-1), 4,1% (Duration-5), 6% (LEAD-6) et 8,1% (DURATION-1) des patients traités à l'exénatide 2x/jour (Trujillo 2015).
- L'exénatide n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/minute) (Tella 2015). Environ 35% des personnes ont développé des anticorps à l'exénatide.

3.1.3.5.3. Conclusion du jury

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

3.1.4. Exénatide à libération prolongée (1x/semaine)

3.1.4.1. Exénatide à libération prolongée (1x/semaine) : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?

3.1.4.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

3.1.4.1.1.1. Monothérapie

Exénatide 1x/semaine versus metformine

Exenatide once weekly versus metformin
Bibliography: Russell-Jones 2012 DURATION-4

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle, 820 patients atteint d'un diabète de type 2, mais qui n'avaient jamais reçu de médicaments antidiabétiques étaient inclus ("drug-naïve"). Ils ont

été randomisés et pris les traitements suivants pendant 26 semaines : soit exénatide 2 mg 1x/semaine (n = 248), soit metformine 2.000 mg/jour, (n = 246), soit pioglitazone 45 mg/jour (n = 163), soit sitagliptine 100 mg/jour (n = 163)

L'âge moyen était de 54 ans, la durée moyenne du diabète de 2,7 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 31 kg/m².
Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

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

Chez des patients n'ayant jamais reçu de médicaments antidiabétiques, l'exénatide était non-inférieur à la metformine 2.000mg/jour en ce qui concerne la diminution de l'HbA_{1c} à 26 semaines. *(GRADE B)*

Exénatide 1x/semaine versus pioglitazone

Exenatide once weekly versus pioglitazone
Bibliography: Russell-Jones 2012 DURATION-4

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle, 820 patients atteints d'un diabète de type 2, mais qui n'avaient jamais reçu de médicaments antidiabétiques, étaient inclus ("drug-naïve"). Ils ont été randomisés et ont pris les traitements suivants pendant 26 semaines : soit exénatide 2 mg 1x/semaine (n = 248), soit metformine 2.000 mg/jour, (n = 246), soit pioglitazone 45 mg/jour (n = 163), soit sitagliptine 100 mg/jour (n = 163).

L'âge moyen était de 54 ans, la durée moyenne du diabète de 2,7 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 31 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

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

Chez des patients n'ayant jamais reçu de médicaments antidiabétiques, l'exénatide était non-inférieur à la pioglitazone 45mg/jour en ce qui concerne la diminution de l'HbA_{1c} à 26 semaines. *(GRADE B)*

Exénatide 1x/semaine versus sitagliptine

Exenatide once weekly versus sitagliptine
Bibliography: Russell-Jones 2012 DURATION-4

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle, 820 patients atteints d'un diabète de type 2, mais qui n'avaient jamais reçu de médicaments antidiabétiques étaient inclus ("drug-naïve"). Ils ont été randomisés et ont pris les traitements suivants pendant 26 semaines : soit exénatide 2 mg 1x/semaine (n = 248), soit metformine 2.000 mg/jour, (n = 246), soit pioglitazone 45 mg/jour (n = 163), soit sitagliptine 100 mg/jour (n = 163)
L'âge moyen était de 54 ans, la durée moyenne du diabète de 2,7 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,5% et

l'IMC moyen était de 31 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

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

Chez des patients n'ayant jamais reçu de médicaments antidiabétiques, l'exénatide était non-inférieur et supérieur à la sitagliptine en ce qui concerne la diminution de l'HbA_{1c} à 26 semaines. *(GRADE B)*

3.1.4.1.1.2. Thérapie combinée avec la metformine

Exénatide 1x/semaine + metformine versus pioglitazone + metformine

Exenatide once weekly + MET versus pioglitazone + MET
Bibliography: Bergenstal 2010 DURATION-2

Dans cette RCT en double aveugle, 514 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine ont été randomisés : soit exénatide 2 mg 1x/semaine (n = 170), soit sitagliptine 100 mg 1x/jour (n = 172), soit pioglitazone 45 mg 1x/jour (n = 172), pendant 26 semaines.
L'âge moyen était de 52 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA1c initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 32 kg/m².
Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien étaient inclus.

Il y a eu beaucoup d'abandons durant l'étude (21%), ce qui limite la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, l'HbA1c a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout d'exénatide 1x/semaine versus ajout de pioglitazone. *(GRADE B)*

Exénatide 1x/semaine + metformine versus sitagliptine + metformine

Exenatide once weekly + MET versus sitagliptin + MET
Bibliography: Bergenstal 2010 DURATION-2

Dans cette RCT en double aveugle, 514 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine ont été randomisés : soit exénatide 2 mg 1x/semaine (n = 170), soit sitagliptine 100 mg 1x/jour (n = 172), soit pioglitazone 45 mg 1x/jour (n = 172), pendant 26 semaines.
L'âge moyen était de 52 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 32 kg/m².
Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien étaient inclus.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le taux d'abandons assez élevé et asymétrique (21% dans le groupe exénatide, 13% dans le groupe sitagliptine).

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout d'exénatide 1x/semaine comparé à l'ajout de sitagliptine. *(GRADE B)*

3.1.4.1.1.3. Thérapie combinée avec des antidiabétiques oraux

Exénatide 2x/jour +/- AD oraux versus exénatide 1x/semaine +/- AD oraux
Voir exénatide 2x/dag (3.1.3.1.1.7. Thérapie combinée avec des AD oraux : Exénatide 2x/jour +/- AD oraux versus exénatide 1x/semaine +/- AD oraux).

Exénatide 1x/semaine + AD oraux versus liraglutide 1x/jour + AD oraux

Exenatide once weekly + OAD vs liraglutide once daily +OAD
Bibliography: Buse 2013 DURATION-6

Dans cette RCT en ouvert, 912 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé par des AD oraux (monothérapie ou combinaison de metformine/sulfamidé hypoglycémiant/ pioglitazone) ont été randomisés : soit exénatide 2 mg 1x/semaine, soit liraglutide 1,8 mg 1x/jour, pendant 26 semaines.
L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 8,5 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 32 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale étaient exclus de l'étude.

L'interprétation de ces résultats est limitée par l'inclusion de patients avec n'importe quelle thérapie antidiabétique orale. Il est difficile de tirer une conclusion sur la combinaison d'un agoniste du récepteur du GLP-1 avec un médicament antidiabétique oral spécifique sur base de ces résultats.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 26 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg/jour comparé à l'ajout d'exénatide 2mg 1x/semaine. *(GRADE B)*

Exénatide 1x/semaine + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant versus insuline détémir + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant

Exenatide once weekly + MET +/- SU vs insulin detemir + MET +/- SU
Bibliography: Davies 2013

Dans cette RCT en ouvert, 216 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine ≥1000 mg avec ou sans sulfamidé hypoglycémiant ont été randomisés : soit exénatide 2 mg 1x/semaine, soit insuline détémir (1 ou 2x/jour, titrée afin d'obtenir une glycémie plasmatique à jeun de ≤ 5,5 mmol/L), pendant26 semaines.
L'âge moyen était de 59 ans, la durée moyenne du diabète de 7,5 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,4% et l'IMC moyen était de 34 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de l'étude.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant, à 26 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout d'exénatide 2 mg 1x/semaine, comparé à l'ajout d'insuline détémir. *(GRADE B)*

Exénatide 1x/semaine + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant versus insuline glargine + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant

Exenatide once weekly + MET +/- SU vs insulin glargine + MET +/- SU
Bibliography: Diamant 2010, Diamant 2012, Diamant 2014b

Dans cette RCT en ouvert, 456 patients, dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous doses maximales tolérées de metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant, ont été randomisés : soit exénatide 2 mg 1x/semaine, soit insuline glargine (1x/jour, cible glycémique 4,0 – 5,5 mmol/L), pendant 26 semaines.

Après 26 semaines, les patients pouvaient être enrôlés dans une prolongation de l'étude avec une analyse à 84 semaines et une analyse après 3 ans.
L'âge moyen était de 58 ans, la durée moyenne du diabète de 8 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,3% et l'IMC moyen était de 32 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de l'étude, de plus il y a eu beaucoup d'abandons pendant la période de prolongation (24% à la semaine 84 et 34% après 3 ans).

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant, à 26 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout d'exénatide 2mg 1x/semaine, comparé à l'ajout d'insuline glargine. *(GRADE B)*

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant, à 84 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout d'exénatide 2mg 1x/semaine, comparé à l'ajout d'insuline glargine. *(GRADE C)*

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant, après 3 ans, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout d'exénatide 2 mg 1x/semaine, comparé à l'ajout d'insuline glargine. *(GRADE C)*

3.1.4.1.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

L'efficacité et l'innocuité de la molécule furent analysées dans un programme de recherche clinique intitulé DURATION (Diabetes therapy Utilisation : Researching changes in HbA_{1c} weight and other factors Through Intervention with exenatide Once-weekly) dans lequel la metformine, la sitagliptine, la pioglitazone, l'insuline glargine, le liraglutide et l'exénatide-BID furent utilisés comme comparateurs actifs (Kalra 2016). Dans le programme DURATION, la réduction de la valeur d'HbA_{1c} varia de 1,3 - 1,9%, avec une diminution du poids des sujets de 2 - 3,7 kg. L'exénatide-QW démontra une supériorité ou une non-infériorité par rapport aux comparateurs actifs, à l'exception du liraglutide et la pioglitazone. Le critère de non-infériorité ne fut pas non plus atteint par rapport au liraglutide en ce qui concerne la perte pondérale.

3.1.4.1.3. Conclusion du jury

La baisse du taux de HbA_{1c} produite par l'exénatide à libération prolongée est du même ordre de grandeur que celle produite par toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, *(GRADE C-B)* sauf pour la sitagliptine 100 mg, qui produit une baisse du taux de HbA_{1c} inférieure à celle produite par l'exénatide à libération prolongée à 2 mg *(GRADE B)*.

3.1.4.2. Exénatide à libération prolongée (1x/semaine) : son effet sur le poids corporel ?

3.1.4.2.1. Que dit l'étude de la littérature?

3.1.4.2.1.1. Monothérapie

Exénatide 1x/semaine versus metformine

Exenatide once weekly versus metformin
Bibliography: Russell-Jones 2012 DURATION-4

Chez des patients n'ayant jamais reçu de médicaments antidiabétiques, il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les modifications de poids avec l'exénatide une fois par semaine, versus metformine 2.000 mg/jour. *(GRADE B)*

Exénatide 1x/semaine versus pioglitazone

Exenatide once weekly versus pioglitazone
Bibliography: Russell-Jones 2012 DURATION-4

Chez des patients n'ayant jamais reçu de médicaments antidiabétiques, il y avait une différence statistiquement significative pour les changements de poids avec l'exénatide une fois par semaine, versus pioglitazone 45 mg/jour.
Il y avait une perte de poids dans le groupe sous exénatide hebdomadaire comparé au groupe sous pioglitazone (où il y avait une prise de poids).
(GRADE B)

Exénatide 1x/semaine versus sitagliptine

Exenatide once weekly versus sitagliptine
Bibliography: Russell-Jones 2012 DURATION-4

Chez des patients n'ayant jamais reçu de médicaments antidiabétiques, il y avait une différence statistiquement significative pour les modifications de poids avec l'exénatide une fois par semaine, versus sitagliptine.
Il y avait une perte de poids plus importante dans le groupe sous exénatide hebdomadaire comparée à celle du groupe sous sitagliptine.
(GRADE B)

3.1.4.2.1.2. Thérapie combinée avec la metformine

Exénatide 1x/semaine + metformine versus pioglitazone + metformine

Exenatide once weekly + MET versus pioglitazone + MET
Bibliography: Bergenstal 2010 DURATION-2

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids avec l'ajout d'exénatide 1x/semaine versus ajout de pioglitazone.
Il y avait une perte de poids dans le groupe sous exénatide versus groupe sous pioglitazone (où il y avait une prise de poids).
(GRADE B)

Exénatide 1x/semaine + metformine versus sitagliptine + metformine

Exenatide once weekly + MET versus sitagliptin + MET
Bibliography: Bergenstal 2010 DURATION-2

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids avec l'ajout d'exénatide 1x/semaine

versus ajout de sitagliptine.
Il y avait une perte de poids dans le groupe sous exénatide versus groupe sous sitagliptine.
(GRADE B)

3.1.4.2.1.3. Thérapie combinée avec des antidiabétiques oraux

Exénatide 2x/jour +/- AD oraux versus exénatide 1x/semaine +/- AD oraux
Voir exénatide 2x/jour (3.1.3.1.1.7. Thérapie combinée avec des AD oraux : Exénatide 2x/jour +/- AD oraux versus exénatide 1x/semaine +/- AD oraux).

Exénatide 1x/semaine + AD oraux versus liraglutide 1x/jour + AD oraux

Exenatide once weekly + OAD vs liraglutide once daily +OAD
Bibliography: Buse 2013 DURATION-6

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids avec l'ajout d'exénatide 1x/semaine versus ajout de liraglutide.
Il y avait plus de perte de poids avec l'exénatide qu'avec le liraglutide.
(GRADE B)

Exénatide 1x/semaine+ metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant versus insuline détémir + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant

Exenatide once weekly + MET +/- SU vs insulin detemir + MET +/- SU
Bibliography: Davies 2013

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids avec l'exénatide 1x/semaine, versus insuline détémir.
Il y avait une perte de poids dans le groupe sous exénatide versus groupe sous insuline détémir (où il y avait une prise de poids).
(GRADE B)

Exénatide 1x/semaine + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant versus insuline glargine + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant

Exenatide once weekly + MET +/- SU vs insulin glargine + MET +/- SU
Bibliography: Diamant 2010, Diamant 2012, Diamant 2014b

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids avec exénatide 1x/semaine, versus insuline glargine.
Il y avait une perte de poids dans le groupe sous exénatide versus groupe sous insuline glargine (où il y avait une prise de poids).
(GRADE B)

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant, à 84 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids avec exénatide 1x/semaine, versus insuline glargine.
Il y avait une perte de poids dans le groupe sous exénatide versus groupe sous insuline glargine (où il y avait une prise de poids).
(GRADE C)

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant, après 3 ans, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids avec exénatide 1x/semaine, versus insuline glargine.

Il y avait une perte de poids dans le groupe sous exénatide versus groupe sous insuline glargine (où il y avait une prise de poids).
(GRADE C)

3.1.4.2.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

Dans le programme DURATION, la réduction du poids des sujets varia de 2 à 3,7 kg.

3.1.4.2.3. Conclusion du jury

On ne dispose d'aucune information sur l'exénatide à libération prolongée, versus placebo, pour la perte de poids.

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la baisse du poids n'est significative que par rapport aux molécules suivantes : la pioglitazone, la sitagliptine et l'insuline dans un ordre de grandeur de 1,5 à 5,1 kg. *(GRADE C-B).*

3.1.4.3. Exénatide à libération prolongée (1x/semaine) : son effet sur la pression artérielle ?

Cette question concerne uniquement l'effet sur la pression artérielle. L'objectif thérapeutique est décrit dans la question 2.

3.1.4.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.4.3.1.1. Que disent les études ?

Les changements de pression artérielle étaient rapportés dans chacune des études concernant l'exénatide 1x/semaine éligibles pour cette synthèse méthodique. Quatre études ont effectué des tests statistiques. Trois de ces études rapportent une diminution statistiquement significative de la pression systolique sous exénatide 1x/semaine, versus comparateur (une fois sitagliptine, une fois insuline glargine et une fois insuline détémir). La différence était faible (≤4,4 mmHg).
Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les changements de pression diastolique entre l'exénatide et le comparateur, dans aucune des études.
Le niveau de preuve est « LOW » à cause d'un rapport incomplet.

3.1.4.3.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

L'expert mentionne les effets cardiovasculaires des agonistes du récepteur du GLP1 en général :
Une méta-analyse des essais cliniques incluant le liraglutide, l'exénatide-BID et -QW a montré une diminution significative de la valeur de la pression artérielle systolique (de -1,79 à -2,39 mmHg) pour les agonistes du récepteur du GLP-1 versus placebo. Une tendance négative a également été observée pour les valeurs de pression artérielle diastolique, sans pour autant atteindre la signification statistique (Madsbad 2015).

Les valeurs de PA ne furent pas modifiées dans les programmes d'études "Head-to-Head".

3.1.4.3.3. Conclusion du jury

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

3.1.4.4. Exénatide à libération prolongée (1x/semaine) : son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?

3.1.4.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée à ce sujet.

3.1.4.4.2. Avis de l'expert

Les experts n'ont fourni aucune information à ce sujet non plus.

3.1.4.4.3. Conclusion du jury

Vu le manque de données, le jury ne peut prendre de décision ici.

3.1.4.5. Exénatide à libération prolongée (1x/semaine) : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?

3.1.4.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Tableau 35. *Fréquence des effets indésirables pour exénatide 1x/semaine (*Résumé des Caractéristiques du Produit du Bydureon©)

Classe de système d'organes /Effets indésirables	Fréquence de survenue					
	Très fréquent	Fréquent	Parfois	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire						
Réaction anaphylactique						X2
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant)	X1,3					
Diminution de l'appétit		X1,3				
Affections du système nerveux						
Céphalées		X1,3				
Sensation vertigineuse		X1,3				
Affections gastro-intestinales						
Pancréatite aiguë						X2
Nausées	X1,3					
Vomissements	X1,3					
Diarrhée	X1,3					
Dyspepsie		X1,3				

Douleur abdominale		X1,3				
Reflux gastroœsophagien		X1,3				
Distension abdominale		X1				
Éructation		X1				
Constipation	X1					
Flatulence		X1,3				
Affections du rein et des voies urinaires						
Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique						X2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption maculopapulaire						X2
Prurit, et / ou urticaire			X1			
Œdème angioneurotique						X2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Prurit au site d'injection	X1					
Fatigue		X1,3				
Érythème au site d'injection		X1				
Éruption au site d'injection		X1				
Somnolence		X1				

X1 Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON©. N total = 592, (patients sous sulfamidé hypoglycémiant n = 135)

X2 Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées pour BYDUREON©.

X3 La fréquence des effets indésirables était la même dans le groupe de traitement exénatide deux fois par jour.

3.1.4.5.2. Avis de l'expert (Goderis 2016)

- L'arrêt du traitement en raison d'effets secondaires indésirables se produit chez 2% à 11% des personnes participant à l'essai clinique.
- Les épisodes de diarrhée varient de 6% à 18% mais, dans la plupart des études, le chiffre se situe le plus souvent au-dessus des 10%.
- Des épisodes de nausées surviennent chez 9% à 24% des personnes participant à l'étude.
- Des vomissements surviennent chez 5% à 14% des personnes participant à l'étude.
- Un seul cas d'hypoglycémie sévère a été rapporté, en combinaison avec une sulfonylurée.
- Des réactions locales au niveau du site d'injection ont été rapportées chez 5 à 31% des patients sous exénatide (1 x/semaine).
- Des infections des voies respiratoires supérieures ont été rapportées chez 3 % (DURATION-6), 7% (DURATION-5) et 17,2% (DURATION-1) des patients sous exénatide 1x/semaine (Trujillo 2015).
- Aucune interaction significative n'a été observée avec du paracétamol, de la lovastatine, du lisinopril et de la warfarine.
- L'exénatide 1x/semaine est plus immunogène que la présentation à courte durée d'action. Jusqu'à 54% des patients ont développé des anticorps contre l'exénatide. Des titres plus élevés en anticorps ont été détectés chez 12% des patients. La moitié d'entre eux (6%) ont eu une efficacité hypoglycémique moindre (<0,7% de diminution du taux de HbA_{1c}) (Tella 2015).

3.1.4.5.3. Conclusion du jury

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

3.1.5. Liraglutide

3.1.5.1. Liraglutide : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?

3.1.5.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

3.1.5.1.1.1. Monothérapie

Liraglutide versus glimepiride

Liraglutide versus glimepiride in monotherapy
Bibliography: Garber 2009, Garber 2011; LEAD-3 Mono

Dans cette RCT en double aveugle avec extension en ouvert, 746 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous régime et activité physique et/ou AD oraux ont été randomisés : soit liraglutide (1,2 à 1,8 mg/jour), soit glimépiride, pendant 52 semaines.
Les antidiabétiques ont été arrêtés après la randomisation. L'âge moyen était de 53 ans, la durée moyenne du diabète de 5 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,2% et l'IMC moyen était de 33 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le taux important d'abandons (35% à la semaine 52, 51% à la semaine 104).

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique et/ou AD oraux, à 52 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide (1,2 mg ou 1,8 mg) versus ajout de glimépiride. *(GRADE B)*

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique et/ou AD oraux, à 104 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide (1,2 mg ou 1,8 mg) versus ajout de glimépiride. *(GRADE C)*

3.1.5.1.1.2. Thérapie combinée avec la 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

Dans cette RCT en double aveugle avec extension en ouvert, 1.091 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous AD oraux ont été randomisés : soit liraglutide (0,6 mg (n=242), 1,2 mg (n=241) ou 1,8 mg (n=242)), soit glimépiride 4 mg (n = 244), soit placebo (n = 121), pendant 26 semaines. Tous les patients avaient un traitement de base avec de la metformine 1 g 2x/jour. Les patients pouvaient participer à l'extension en ouvert de l'étude qui se prolongeait pendant 18 mois. L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 8 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,4% et l'IMC moyen était de 31 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le taux important d'abandons (19% à la semaine, 26, 52% après 2 ans).

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 26 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) à 2.000 mg/jour de metformine versus ajout d'un placebo à 2.000 mg/jour de metformine (ce qui entraîna une augmentation de l'HbA1c par rapport à la valeur de base). *(GRADE B)*

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, après 2 ans, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) à 2.000 mg/jour de metformine versus ajout d'un placebo à 2.000 mg/jour de metformine (ce qui entraîna une augmentation de l'HbA1c par rapport à la valeur de base). *(GRADE C)*

Liraglutide + metformine versus glimépiride + metformine

Liraglutide (0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg) + MET versus placebo + MET
Bibliography: Nauck 2009, Nauck 2013; LEAD-II study

Dans cette RCT en double aveugle avec extension en ouvert, 1.091 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous AD oraux ont été randomisés : soit liraglutide (0,6 mg (n=242), 1,2 mg (n=241) ou 1,8 mg (n=242)), soit glimépiride 4 mg (n = 244), soit placebo (n = 121), pendant 26 semaines. Tous les patients avaient un traitement de base avec de la metformine 1 g 2x/jour. Les patients pouvaient participer à l'extension en ouvert de l'étude qui se prolongeait pendant 18 mois. L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 8 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,4% et l'IMC moyen était de 31 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le taux important d'abandons (19% à la semaine, 26, 52% après 2 ans).

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 26 semaines, l'ajout de liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) à 2.000 mg/jour de metformine était non-inférieur comparé à l'ajout de glimépiride 4 mg à 2.000 mg/jour de metformine, en ce qui concerne la diminution de l'HbA_{1c}. *(GRADE B)*

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, après 2 ans, l'ajout de liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) à 2.000 mg/jour de metformine était non-inférieur comparé à l'ajout de glimépiride 4 mg à 2.000 mg/jour de metformine, en ce qui concerne la diminution de l'HbA_{1c}. *(GRADE C)*

Liraglutide + metformine versus sitagliptine + metformine (+/- intensification du glimépiride)

Liraglutide + MET vs sitagliptin + MET (+/- glimepiride intensification)
Bibliography: Charbonnel 2013

Dans cette RCT de non-infériorité en ouvert, 653 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine en monothérapie ont été randomisés : soit sitagliptine 100 mg, soit liraglutide 1,2 mg, pendant 26 semaines. Après 12 semaines, le traitement pouvait être intensifié en y ajoutant la glimépiride dans le groupe sitagliptine, ou en titrant le liraglutide jusqu'à 1,8 mg.
L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,2% et l'IMC moyen était de 33 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec DFG <60 mL/minute/m² étaient exclus de cette étude.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de l'étude.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, l'ajout de sitagliptine était non-inférieur à l'ajout de liraglutide en ce qui concerne la diminution d'HbA_{1c}. *(GRADE C (VERY LOW))*

Liraglutide + MET vs sitagliptin + MET
Bibliography: Pratley 2010, Pratley 2011

Dans cette RCT de non-infériorité en ouvert, 665 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine en monothérapie ont été randomisés : soit sitagliptine 100 mg, soit liraglutide 1,2 mg ou 1,8 mg, pendant 26 semaines, étude avec une extension de 26 semaines.
L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 32-33 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde.
Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de cette étude. De plus, à la fin des 52 semaines, il y avait beaucoup d'abandons (25%).

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide 1,2 ou 1,8 mg versus l'ajout de sitagliptine en ce qui concerne la diminution d'HbA_{1c}. *(GRADE B)*

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 52 semaines, il y avait une différence statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide 1,2 ou 1,8 mg versus l'ajout de sitagliptine en ce qui concerne la diminution d'HbA_{1c}. *(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 2016

Dans cette RCT en ouvert, 404 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥1 g /jour) ont été randomisés : soit lixisénatide 20 µg/jour, soit liraglutide 1,8 mg pendant 26 semaines. L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète de 6,4 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,4% et l'IMC moyen était de 34,7 kg/m².
Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale étaient exclus de l'étude.

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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine (minimum 1 g/jour), à 26 semaines, l'HbA_{1c} présentait une diminution par rapport à la valeur de base plus forte suite à l'ajout de liraglutide que suite à l'ajout de lixisénatide. *(GRADE B)*

Dulaglutide + metformine versus liraglutide + metformine
Voir dulaglutide (3.1.2.1.1.2. Thérapie combinée avec la metformine: Dulaglutide + metformine versus liraglutide + metformine).

3.1.5.1.1.3. Thérapie combinée avec un sulfamidé hypoglycémiant

Liraglutide + sulfamidé hypoglycémiant versus placebo + sulfamidé hypoglycémiant

Liraglutide + SU vs. placebo + SU
Bibliography: Marre 2009 LEAD-1 SU

Dans cette RCT en double aveugle, 809 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous glimépiride 2-4 mg/jour ont été randomisés : soit liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg), soit placebo, pendant 26 semaines.
L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète de 7 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 30 kg/m².
Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais le nombre de ces patients inclus n'est pas précisé.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous glimépiride 2-4 mg, à 26 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide, versus placebo (avec lequel l'HbA_{1c} a augmenté par rapport à la valeur de base). *(GRADE B)*

3.1.5.1.1.4. Thérapie combinée avec la metformine + un sulfamidé hypoglycémiant

Liraglutide + metformine + glimépiride versus placebo + metformine + glimépiride

Liraglutide + metformin + glimepiride vs placebo+ metformin + glimepiride
Bibliography: Russell-Jones 2009

Dans cette RCT en ouvert, 581 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine 2.000 mg/jour + glimépiride 4 mg/jour ont été randomisés : soit liraglutide 1,8 mg (n = 230), soit insuline glargine (dose titrée afin d'obtenir une glycémie à jeun de <100 mg/dL) (n = 232), soit placebo (n= 114). La durée de l'étude était de 26 semaines.

L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,3% et l'IMC moyen était de 30 kg/m².
Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine 2 g/jour + glimépiride 4 mg/jour, à 26 semaines, l'HbA1c a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg, versus placebo. *(GRADE A)*

Liraglutide + metformine + glimépiride versus insuline glargine + metformine + glimépiride

Liraglutide + metformin + glimepiride vs insulin glargine + metformin + glimepiride
Bibliography: Russell-Jones 2009 LEAD-5

Dans cette RCT en ouvert, 581 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (2 g/jour) et glimépiride (4 mg/jour) ont été randomisés : soit liraglutide 1,8 mg (n = 230), soit insuline glargine (dose titrée afin d'obtenir une glycémie à jeun de <100 mg/dL) (n = 232), soit placebo (n= 114). La durée de l'étude était de 26 semaines.

L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA1c initiale était de 8,3% et l'IMC moyen était de 30 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'était pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de l'étude pour le groupe insuline glargine.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine 2 g/jour + glimépiride 4 mg/jour, à 26 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg, comparé à l'ajout d'insuline glargine. *(GRADE C)*

Liraglutide + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant versus insuline glargine + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant

Liraglutide + MET +/- SU vs insuline glargine +/- SU
Bibliography: D'Alessio 2015 EAGLE

Dans cette RCT en ouvert, 978 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant ont été randomisés : soit insuline glargine (titrée afin d'obtenir une glycémie à jeun de 4,0 – 5,5 mmol/L) ou liraglutide 1,8 mg. La durée de l'étude était de 24 semaines.
L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 9,0% et l'IMC moyen était de 32 kg/m². Seuls 4% des patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient exclus de cette étude.

Chez des patients avec une insuffisance rénale modérée insuffisamment contrôlés sous metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant, à 24 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout d'insuline glargine, comparé à l'ajout de liraglutide. *(GRADE C)*

Exénatide 2x/jour + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant versus liraglutide + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant
Voir exénatide 2x/jour (3.1.3.1.1.4. Thérapie combinée avec la metformine, un sulfamidé hypoglycémiant, ou les deux: Exénatide 2x/jour + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant versus liraglutide + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant).

3.1.5.1.1.5. Thérapie combinée avec des AD oraux

Liraglutide +/- AD oraux versus placebo +/- AD oraux (axé sur la perte de poids)

Liraglutide +/- OAD vs placebo +/- OAD (aim= weight loss)
Bibliography: Davies 2015 SCALE

Dans cette RCT en double aveugle, 846 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous AD oraux (metformine, sulfamidé hypoglycémiant, pioglitazone en mono-, bi- ou trithérapie) ont été randomisés : soit liraglutide 3,0 mg/jour (n=422), 1,8 mg/jour (n=210), ou placebo (n=212). La durée de l'étude était 56 semaines. Le critère de jugement principal était la perte de poids.
L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 7 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 7,9% et l'IMC moyen était de 37 kg/m². Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus. Il n'était pas précisé non plus combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le taux important d'abandons pendant l'étude (26% au total).
L'interprétation de ces résultats est également limitée par l'inclusion de patients toutes thérapies antidiabétiques orales confondues. Il est difficile de tirer une conclusion sur la combinaison d'un agoniste du récepteur du GLP-1 avec un médicament antidiabétique oral spécifique sur base de ces résultats.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 56 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg versus placebo. *(GRADE C)*

Liraglutide + AD oraux versus placebo + AD oraux chez des patients avec une insuffisance rénale modérée

Liraglutide + antidiabetic medication vs placebo + antidiabetic medication in patients with moderate renal impairment
Bibliography: Davies 2016 LIRA-RENAL

Dans cette RCT en double aveugle, 279 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous antidiabétiques (en monothérapie ou avec une combinaison de metformine, de sulfamidé hypoglycémiant, de pioglitazone et insuline) ont été randomisés : soit liraglutide 1,8 mg (n= 127), soit placebo (n= 136), pendant 26 semaines.
L'âge moyen était de 67 ans, la durée moyenne du diabète de 15 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8% et l'IMC moyen était de 34 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Tous les patients inclus avaient une insuffisance rénale ; 43% était au stade 3B d'IRC (DFG 30-45 mL/minute/1,73m²).

Il y a eu beaucoup d'abandons durant l'étude (25%). Bien que les taux fussent similaires dans les deux groupes, les raisons pour lesquelles les patients arrêtaient l'étude n'étaient pas données. Ceci limite la confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes.
L'interprétation de ces résultats est également compliquée par l'inclusion de patients toutes thérapies antidiabétiques orales confondues. Il est difficile de tirer une conclusion sur l'efficacité d'une combinaison d'un agoniste du récepteur du GLP-1 avec un médicament antidiabétique oral spécifique sur base de ces résultats.

Chez des patients avec une insuffisance rénale modérée insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 26 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg, versus placebo. *(GRADE C)*

Exénatide 1x/semaine+ AD oraux versus liraglutide 1x/jour + AD oraux
Voir exénatide 1/semaine (3.1.4.1.1.3. Thérapie combinée avec des antidiabétiques oraux : Exénatide 1x/semaine + AD oraux versus liraglutide 1x/jour + AD oraux).

3.1.5.1.1.6. Thérapie combinée sous insuline

Liraglutide + analogues d'insuline basale +/- metformine versus placebo + analogues d'insuline basale +/- metformine

Liraglutide + basal insulin analogues +/- metformin vs placebo + basal insulin analogues +/- metformin
Bibliography: Ahmann 2015

Dans cette RCT en double aveugle 451 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous analogue d'insuline basale (insuline glargine ou détémir ≥20 UI/jour), avec ou sans metformine ≥ 1.500 mg/jour ont été randomisés : soit liraglutide 1,8 mg, soit placebo pendant 26 semaines.
L'âge moyen était de 58 ans, la durée moyenne du diabète de 12 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,3% et l'IMC moyen était de 32 kg/m². Le nombre de patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde n'était pas précisé. Les patients avec un DFG <60 mL/minute/1,73m² étaient exclus de l'étude.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous analogue d'insuline basale +/- metformine, à 26 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg versus placebo. *(GRADE B)*

Liraglutide + insuline plusieurs fois par jour versus placebo + insuline plusieurs fois par jour

Liraglutide + multiple daily insulin vs placebo + multiple daily insulin
Bibliography: Lind 2015 MDI Liraglutide trial

Dans cette RCT en double aveugle, 124 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé par plusieurs injections d'insuline par jour ont été randomisés : soit liraglutide 1,8 mg

(n= 64), soit placebo (n= 60), pendant 24 semaines. L'âge moyen était de 64 ans, la durée moyenne du diabète de 17 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 9% et l'IMC moyen était de 34 kg/m².
13% des participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les participants avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais le nombre de ces patients n'est pas précisé.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous plusieurs injections quotidiennes d'insuline, à 24 semaines, l'HbA_{1c} a diminué de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg versus placebo. *(GRADE B)*

3.1.5.1.1.7. Liraglutide versus placebo (+ traitement standard) : critères de jugement forts

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

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle, 9.340 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé par AD oraux et/ou insuline ont été randomisés : soit liraglutide (n= 4.668), soit placebo (n= 4.672), pendant une durée médiane de 3,8 ans. Ces patients avaient un risque cardiovasculaire élevé (maladie cardiovasculaire établie si 50 ans ou plus, ou ≥ 1 facteur(s) de risque CV si 60 ans et plus).
L'âge moyen était de 64 ans, la durée moyenne du diabète de 12,8 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,7% et l'IMC moyen était de 32,5 kg/m².
31% des participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde, 81% des antécédents de pathologie cardiaque, et 25% avait une insuffisance rénale chronique de stade 3 ou plus. 76% des patients prenaient de la metformine en tant que traitement de base (+/- autre(s) médicament(s) antidiabétique(s), 44% prenaient de l'insuline (+/- autre(s) médicament(s) antidiabétique(s).

Cette étude était élaborée pour montrer que le liraglutide n'augmentait pas les décès de cause cardiovasculaire chez des patients avec un diabète de type 2, comme exigé par la FDA. Dans cette optique, tous les résultats pour les différents paramètres devaient être similaires dans les groupes de contrôle et d'intervention.
Les deux paramètres les plus importants étaient le contrôle glycémique et par conséquent l'HbA_{1c}. Il était donc admis d'ajouter d'autres médicaments antidiabétiques jusqu'à l'atteinte de l'HbA_{1c} cible (≤ 7% ou cible individualisée). Cette cible est malheureusement très difficile à atteindre.

- Dans le groupe liraglutide, l'HbA_{1c} moyenne initiale était de 8,7% et a chuté jusqu'à 7,2% à 3 mois. Après cela, l'HbA_{1c} a lentement réaugmenté jusqu'à 7,6% à 36 mois (ces résultats sont dérivés du graphique). Dans le groupe placebo, par contre, l'HbA_{1c} moyenne à chuté de 8,7% (taux initial) à 8% après 36 mois (résultats dérivés du graphique). A 36 mois, délai de mesure préspécifié, l'HbA_{1c} dans le groupe liraglutide était plus bas que dans le groupe placebo (différence moyenne de -0,40% [IC 95% : -0,45 à -0,34]). Les patients dans le groupe placebo n'ont pas atteint le même niveau de contrôle glycémique que les patients dans le groupe liraglutide.
- Dans le groupe placebo, davantage de patients ont ajouté une nouvelle insuline ou un nouveau type d'insuline à leur traitement que dans le groupe liraglutide (43% groupe placebo versus 29% groupe liraglutide). On a aussi initié plus d'antidiabétiques oraux dans le groupe placebo (3% de sulfamidés hypoglycémiants en plus, 1% de plus pour toutes les autres catégories d'AD oraux).

3.1.5.1.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

L'efficacité et l'innocuité du liraglutide ont été évaluées dans un programme de recherche clinique intitulé LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) dans lequel les deux doses de 1,2 mg et 1,8 mg ont été comparées durant des périodes allant de 26 à 52 semaines avec du glimépiride, de la

rosiglitazone et de l'insuline glargine (Kalra 2016). Dans l'étude LEAD-6, le liraglutide 1,8 mg fut comparé à l'exénatide BID (10 µg) (Buse 2009). La diminution d'HbA_{1c} fut globalement comprise dans une fourchette de 0,8 – 1,5% pour le bras 1,2 mg et 1 – 1,5% pour le bras 1,8 mg. Le liraglutide a montré une efficacité supérieure à celle du placebo et des comparateurs dans tout le programme LEAD à l'exception de LEAD-2 dans lequel seul le critère de non-infériorité fut atteint par rapport au glimépiride pour ce qui est du changement d'HbA_{1c}.

3.1.5.1.3. Conclusion du jury

Le liraglutide permet de faire baisser le taux de HbA_{1C} (baisse du taux de HbA_{1C}- de 0,6- 1,4). *(GRADE C-B).*

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la diminution du taux de HbA_{1c} est du même ordre de grandeur *(GRADE C-B)* sauf pour la *s*itagliptine 100 mg, qui induit une baisse du taux de HbA_{1c} inférieure à celle produite par le liraglutide 1,8 mg *(GRADE C-B)*.

3.1.5.2. Liraglutide : son effet sur le poids corporel ?

3.1.5.2.1. Que dit l'étude de la littérature?

3.1.5.2.1.1. Monothérapie

Liraglutide versus glimépiride

Liraglutide versus glimepiride in monotherapy
Bibliography: Garber 2009, Garber 2011; LEAD-3 Mono

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique et/ou AD oraux, à 52 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans la modification de poids sous liraglutide (1,2 mg ou 1,8 mg) versus glimépiride.
Il y avait une perte de poids dans le groupe sous liraglutide versus groupe sous glimépiride (où il y avait une prise de poids).
(GRADE B)

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique et/ou AD oraux, à 104 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids sous liraglutide (1,2 mg ou 1,8 mg) versus glimépiride.
Il y avait une perte de poids dans le groupe sous liraglutide versus groupe sous glimépiride (où il y avait une prise de poids).
(GRADE C)

3.1.5.2.1.2. Thérapie combinée avec la 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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids suite à l'ajout de liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) à 2.000 mg/jour de metformine versus ajout d'un placebo à 2.000 mg/jour de metformine.
Il y avait une perte de poids plus importante avec le liraglutide qu'avec le placebo.
(GRADE B)

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, après 2 ans, il y avait une différence

statistiquement significative dans les modifications de poids suite à l'ajout de liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) à 2.000 mg/jour de metformine versus ajout d'un placebo à 2.000 mg/jour de metformine.
Il y avait une perte de poids plus importante avec le liraglutide qu'avec le placebo.
(GRADE C)

Liraglutide + metformine versus glimépiride + metformine

Liraglutide (0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg) + MET versus placebo + MET
Bibliography: Nauck 2009, Nauck 2013; LEAD-II study

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids suite à l'ajout de liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) à 2.000 mg/jour de metformine versus ajout de glimépiride 4 mg à 2.000 mg/jour de metformine. Il y avait une perte de poids avec le groupe sous liraglutide versus groupe sous glimépiride (où il y a eu prise de poids). *(GRADE B)*

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, après 2 ans, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids suite à l'ajout de liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) à 2.000 mg/jour de metformine versus ajout de glimépiride 4 mg à 2.000 mg/jour de metformine. Il y avait une perte de poids dans le groupe liraglutide versus groupe glimépiride (où il y a eu prise de poids). *(GRADE C)*

Liraglutide + metformine versus sitagliptine + metformine (+/- intensification du glimépiride)

Liraglutide + MET vs sitagliptin + MET (+/- glimepiride intensification)
Bibliography: Charbonnel 2013

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les changements de poids avec le liraglutide versus sitagliptine.
Il y avait une perte de poids plus importante dans le groupe sous liraglutide que dans le groupe sous sitagliptine.
(GRADE C)

Liraglutide + MET vs sitagliptin + MET
Bibliography: Pratley 2010, Pratley 2011

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids avec liraglutide 1,2 mg ou 1,8 mg, versus sitagliptine.
Il y avait une perte de poids plus importante dans le groupe sous liraglutide versus sitagliptine.
(GRADE B)
Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 52 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids avec le liraglutide 1,2 mg ou 1,8 mg, versus sitagliptine.
Il y avait une perte de poids plus importante dans le groupe sous liraglutide versus sitagliptine.
(GRADE C)

Lixisénatide + metformine versus liraglutide + metformine

Lixisenatide + metformin vs liraglutide + metformin for patients with type II diabetes not achieving adequate glycemic control
Bibliography: Nauck 2016

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine (min. 1 g/jour), à 26 semaines, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les modifications de poids sous liraglutide et sous lixisénatide. *(GRADE B)*

Dulaglutide + metformine versus liraglutide + metformine

Voir dulaglutide (3.1.2.2.1.2. Thérapie combinée avec la metformine : Dulaglutide + metformine versus liraglutide + metformine).

3.1.5.2.1.3. Thérapie combinée avec un sulfamidé hypoglycémiant

Liraglutide + sulfamidé hypoglycémiant versus placebo + sulfamidé hypoglycémiant

Liraglutide + SU vs. placebo + SU
Bibliography: Marre 2009 LEAD-1 SU

Les modifications de poids ont été rapportées, cependant la mention du test statistique utilisé pour l'analyse de ces données est peu claire. Il est donc impossible d'appliquer le système GRADE pour ce critère.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous glimépiride 2-4mg, à 26 semaines, les modifications de poids avec le liraglutide allaient de -0,2 kg à +0,7 kg (par rapport au poids initial), comparé à -0,1 kg sous placebo.

(GRADE: Not applicable)

3.1.5.2.1.4. Thérapie combinée avec la metformine + un sulfamidé hypoglycémiant

Liraglutide + metformine + glimépiride versus placebo + metformine + glimépiride

Liraglutide + metformin + glimepiride vs placebo+ metformin + glimepiride
Bibliography: Russell-Jones 2009

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine 2 g/jour + glimépiride 4 mg/jour, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg, versus ajout d'insuline glargine.

Il y avait une perte de poids dans le groupe liraglutide versus groupe sous insuline glargine (où il y avait une prise de poids).

(GRADE A)

Liraglutide + metformine + glimépiride versus insuline glargine + metformine + glimépiride

Liraglutide + metformin + glimepiride vs insulin glargine + metformin + glimepiride
Bibliography: Russell-Jones 2009 LEAD-5

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine 2 g/jour + glimépiride 4 mg/jour, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg, versus ajout d'insuline glargine.

Il y avait une perte de poids dans le groupe liraglutide versus groupe insuline glargine (où il y avait une prise de poids).

(GRADE B)

Liraglutide + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant versus insuline glargine + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant

Liraglutide + MET +/- SU vs insuline glargine +/- SU
Bibliography: D'Alessio 2015 EAGLE

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, avec ou sans sulfamidé hypoglycémiant, à 24 semaines, la modification de poids corporel suite à l'ajout de liraglutide différait de façon statistiquement significative de la modification liée à l'ajout insuline glargine.

Il y avait une perte de poids dans le groupe sous liraglutide versus groupe sous insuline glargine (où il y avait une prise de poids).

(GRADE B)

Exénatide 2x/jour + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant versus liraglutide + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant

Voir exénatide 2x/jour (3.1.3.2.1.4. Thérapie combinée avec la metformine, un sulfamidé hypoglycémiant, ou les deux : Exénatide 2x/jour + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant versus liraglutide + metformine +/- sulfamidé hypoglycémiant).

3.1.5.2.1.5. Thérapie combinée avec des AD oraux

Liraglutide +/- AD oraux versus placebo +/- AD oraux (axé sur la perte de poids)

Liraglutide +/- OAD vs placebo +/- OAD (aim= weight loss)
Bibliography: Davies 2015 SCALE

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 56 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg versus placebo.
Il y avait une perte de poids plus importante dans le groupe liraglutide que dans le groupe placebo.
(GRADE C)

Liraglutide + AD oraux versus placebo + AD oraux chez des patients avec une insuffisance rénale modérée

Liraglutide + antidiabetic medication vs placebo + antidiabetic medication in patients with moderate renal impairment
Bibliography: Davies 2016 LIRA-RENAL

Chez des patients avec une insuffisance rénale modérée insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids suite à l'ajout de liraglutide comparé à l'ajout d'un placebo.
Il y avait une perte de poids plus importante avec le liraglutide qu'avec le placebo.
(GRADE C)

Exénatide 1x/semaine+ AD oraux versus liraglutide 1x/j + AD oraux

Voir exénatide 1/semaine (3.1.4.2.1.3. Thérapie combinée avec des antidiabétiques oraux : Exénatide 1x/semaine + AD oraux versus liraglutide 1x/jour + AD oraux).

3.1.5.2.1.6. Thérapie combinée sous insuline

Liraglutide + analogues d'insuline basale +/- metformine versus placebo + analogues d'insuline basale +/- metformine

Liraglutide + basal insulin analogues +/- metformin vs placebo + basal insulin analogues +/- metformin
Bibliography: Ahmann 2015

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous analogue d'insuline basale, à 26 semaines, la perte de poids corporel suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg différait de façon statistiquement significative de la modification sous placebo.
Il y avait une perte de poids plus importante sous liraglutide que sous placebo.
(GRADE B)

Liraglutide + insuline plusieurs fois par jour versus placebo + insuline plusieurs fois par jour

Liraglutide + multiple daily insulin vs placebo + multiple daily insulin
Bibliography: Lind 2015 MDI Liraglutide trial

Chez des patients insuffisamment contrôlés avec plusieurs injections quotidiennes d'insuline, à 24 semaines, la perte de poids corporel suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg différait de façon statistiquement significative versus placebo.
Il y avait une perte de poids plus importante sous liraglutide que sous placebo.
(GRADE B)

3.1.5.2.1.7. Liraglutide versus placebo (+ traitement standard): critères de jugement forts

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

Pas de données sur le poids.

3.1.5.2.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

L'efficacité et l'innocuité du liraglutide ont été évaluées dans un programme de recherche clinique intitulé LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) dans lequel les deux doses de 1,2 mg et 1,8 mg ont été comparées durant des périodes allant de 26 à 52 semaines avec du glimépiride, de la rosiglitazone et de l'insuline glargine (Kalra 2016). Le poids a varié de +0,3 à -1,2 kg pour le bras 1,2 mg et -0,2 à -2,6 kg pour le bras 1,8 mg.

3.1.5.2.3. Conclusion du jury

Le liraglutide permet, versus placebo, une réduction de poids avérée de 0,3 -3,8 kg. *(GRADE C-B).*

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la réduction du poids n'est significative que versus molécules suivantes : les sulfonylurées, la DPP4 (sitagliptine) et l'insuline, dans un ordre de grandeur de 1,62 à 4,9 kg. *(GRADE C-B).*

3.1.5.3. Liraglutide : son effet sur la pression artérielle ?

3.1.5.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Cette question ne concerne que l'effet sur la pression artérielle. L'objectif thérapeutique est décrit en question 2.

3.1.5.3.1.1. Études cliniques

Les changements de pression artérielle étaient rapportés dans chacune des 19 études éligibles pour cette synthèse méthodique. (Voir étude de la littérature complète en anglais (« clinical evidence profile » de ces études))
Toutes les études ont effectué des tests statistiques. Dans 9 études, il y avait une différence statistiquement significative entre la diminution de la pression artérielle systolique sous liraglutide, versus comparateur (placebo (N=5), insuline glargine (N=2), glimépiride (N=1), sitagliptine ou versus intensification du glimépiride (N=1)). Les différences obtenues entre les traitements ne sont pas toujours rapportées et sont souvent minimes quand elles sont rapportées (≤5,5 mmHg).
Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne la diminution de la pression diastolique entre le liraglutide et un comparateur et ce dans toutes les études sauf une. Dans cette dernière, il y avait une plus forte diminution sous sitagliptine que sous liraglutide, après 26 semaines. La différence n'était pas maintenue à 52 semaines.

Le niveau de preuves est "LOW" à cause de la notification incomplète et du haut taux d'abandons dans certaines des études incluses.

3.1.5.3.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

L'expert mentionne les effets cardiovasculaires des analogues du GLP1 en général :

Une méta-analyse des essais cliniques incluant le liraglutide, l'exénatide-BID et -QW a montré une diminution significative de la valeur de la pression artérielle systolique (de -1,79 à -2,39 mmHg) induite par les GLP-1Ras vs placebo. Une tendance négative est également notée pour les valeurs de pression artérielle diastolique, sans pour autant atteindre la signification statistique (Madsbad 2015).

Les valeurs de PA n'ont pas été modifiées dans les programmes d'études "Head-to-Head".

3.1.5.3.3. Conclusion du jury

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

3.1.5.4. Liraglutide : son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?

3.1.5.4.1 Que dit l'étude de la littérature?

Seules 2 études rapportent des critères de jugement forts comme critères principaux (dans leur cas un critère composite, comprenant les décès cardiovasculaires et certaines maladies cardiovasculaires). Ces études (ELIXA pour lixisénatide et LEADER pour liraglutide) ont été spécifiquement élaborées (suite aux exigences de la FDA) afin de démontrer que ces agonistes du récepteur du GLP-1 n'augmentent pas le risque cardiovasculaire.

Liraglutide 1,8mg/jour + traitement AD standard versus placebo + traitement AD standard

Liraglutide 1.8mg/d + standard antidiabetic treatment versus placebo + standard antidiabetic treatment in patients with cardiovascular disease or high cardiovascular risk
Bibliography: Marso 2016a LEADER

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle, 9.340 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé par AD oraux et/ou insuline ont été randomisés : soit liraglutide (n= 4.668), soit placebo (n= 4.672), pendant une durée médiane de 3,8 ans. Ces patients avaient un risque cardiovasculaire élevé (maladie cardiovasculaire établie si 50 ans ou plus, ou plusieurs facteurs de risque CV si 60 ans et plus).
L'âge moyen était de 64 ans, la durée moyenne du diabète de 12,8 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,7% et l'IMC moyen était de 32,5 kg/m².
31% des participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde, 81% des antécédents de pathologie cardiaque, et 25% avait une insuffisance rénale chronique de stade 3 ou plus. 76% des patients prenaient de la metformine comme traitement de base (+/- autre(s) médicament(s) antidiabétique(s), 44% prenaient de l'insuline (+/- autre(s) médicament(s) antidiabétique(s).

Cette étude était conçue de façon à établir que le liraglutide n'augmentait pas les décès pour causes cardiovasculaires chez des patients avec un diabète de type 2, comme exigé par la FDA. Dans cette optique, tous les résultats pour les différents paramètres devaient être similaires dans les groupes contrôle et d'intervention.
Les deux paramètres les plus importants étaient le contrôle glycémique et par conséquent l'HbA_{1c}. Il était admis d'ajouter d'autres médicaments antidiabétiques jusqu'à l'atteinte de l'HbA_{1c} cible (≤7% ou cible individualisée). Cette cible est malheureusement très difficile à obtenir.

- Dans le groupe liraglutide, l'HbA_{1C} moyenne initiale était de 8,7% et a chuté jusque 7,2% à 3 mois.

Après cela, l'HbA_{1c} a lentement réaugmenté jusqu'à 7,6% à 36 mois (ces résultats sont dérivés du graphique). Dans le groupe placebo, par contre, l'HbA_{1c} moyenne à chuté de 8,7% (taux initial) à 8% après 36 mois (résultats dérivés du graphique). A 36 mois, délai de mesure préspécifié, l'HbA_{1c} dans le groupe liraglutide était plus bas que dans le groupe placebo (différence moyenne de -0,40% [IC 95% : -0,45 à -0,34]). Les patients dans le groupe placebo n'ont pas atteint le même niveau de contrôle glycémique que les patients dans le groupe liraglutide.
- Dans le groupe placebo, davantage de patients ont ajouté une nouvelle insuline ou un nouveau type d'insuline à leur traitement que dans le groupe liraglutide (43% groupe placebo versus 29% groupe liraglutide). On a aussi initié plus d'antidiabétiques oraux dans le groupe placebo (3% de sulfamidés hypoglycémiants en plus, 1% de plus pour toutes les autres catégories d'AD oraux).

Les résultats de cette étude sont difficiles à interpréter.
- En premier lieu, il semble raisonnable d'affirmer que le liraglutide ne cause pas d'augmentation du risque cardiovasculaire.
- En second lieu, en ce qui concerne la diminution du risque cardiovasculaire par rapport au placebo :
Il n'est pas clair si le bénéfice observé dans le groupe liraglutide est attribuable au liraglutide (et à un possible effet protecteur de celui-ci), ou s'il est (en partie) la conséquence de l'emploi d'autres AD oraux dans le groupe placebo, médicaments qui peuvent avoir augmenté le risque cardiovasculaire, ou encore si cet effet est la conséquence d'un meilleur contrôle de la glycémie et d'un poids inférieur observés dans le groupe liraglutide.
Tous ces facteurs pris en considération, il n'est pas possible d'affirmer sur base de cette étude que le liraglutide à un effet cardioprotecteur en soi.
- Il convient de noter que la population avait un très haut risque cardiovasculaire. Il n'est donc pas clair si ces résultats sont applicables pour une population plus large, avec un risque moins élevé. On peut poser l'hypothèse que ces effets seront moins prononcés dans une population à plus faible risque.
- Le liraglutide était ajouté à un traitement antidiabétique existant, avec de l'insuline dans 44% des cas. Nous n'avons pas assez d'informations pour déterminer quel serait le bénéfice d'ajouter le liraglutide à un agent antidiabétique spécifique. Cette étude ne peut pas nous aider à déterminer si le liraglutide est un traitement de première, deuxième ou troisième ligne.
- Le bénéfice relatif pour les risques cardiovasculaires comparé aux autres traitements ne peut pas non plus être dérivé de cette étude.

Nous avons évalué la qualité de preuve comme "MODERATE".
Cependant, nous voulons ajouter deux considérations :
- Nous n'avons pas diminué notre score GRADE pour imprécision, parce que l'estimation est suffisamment précise, mais il faut noter que la limite supérieure est très proche du « 1 ». L'effet est donc statistiquement significatif, mais nous ne sommes pas certains de sa pertinence clinique.
- Les auteurs n'ont pas ajusté pour les multiples comparaisons. À cause du nombre important de critères de jugements secondaires, il est possible que certains résultats statistiquement significatifs soient liés au hasard. On pourrait argumenter que la qualité de preuve peut donc être diminuée et estimée comme « LOW ». Nous n'avons pas fait cette diminution, car à notre connaissance ce problème n'a pas été décrit dans la littérature GRADE. De plus, estimer l'impact du risque de biais dû au manque de prise en compte des comparaisons multiples n'est pas simple. Comme déjà indiqué dans les « Réflexions critiques », les critères de jugement secondaires sont surtout là pour supporter les conclusions concernant le critère principal et pour formuler des hypothèses. Les auteurs de l'étude LEADER nomment ces critères à juste titre « exploratoires ».

Chez des patients avec des antécédents ou avec un risque élevé de maladie cardiovasculaire et insuffisamment contrôlés par leur traitement antidiabétique, après une durée médiane de 3,8 ans, l'ajout de liraglutide était non-inférieur et supérieur à l'ajout de placebo en ce qui concerne la prévention du premier évènement d'un critère de jugement composite de mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal.

66 patients devraient être traités pendant 3 ans afin de prévenir 1 premier évènement (IC 95% : 39 à 285 patients)
(GRADE B)

Chez des patients avec des antécédents ou avec un risque élevé de maladie cardiovasculaire et insuffisamment contrôlés sous traitement antidiabétique, après une durée médiane de 3,8 ans, l'ajout de liraglutide a entraîné une réduction de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité de toutes causes confondues, versus ajout d'un placebo. *(GRADE B)*

Chez des patients avec des antécédents ou avec un risque élevé de maladie cardiovasculaire et insuffisamment contrôlés sous traitement antidiabétique, après une durée médiane de 3,8 ans, l'ajout de liraglutide a entraîné une diminution à la limite de la significativité statistique du total des infarctus du myocarde, versus ajout d'un placebo. *(GRADE B)*

Chez des patients avec des antécédents ou avec un risque élevé de maladie cardiovasculaire et insuffisamment contrôlés sous leur traitement antidiabétique, après une durée médiane de 3,8 ans, l'ajout de liraglutide entraîna une diminution statistiquement significative des évènements microvasculaires, comparé à l'ajout d'un placebo.
Le critère de jugement composite pour les évènements microvasculaires comprenait un nombre de critères de jugements rénaux et oculaires dont certains qui ne sont pas des mesures fiables des pathologies microvasculaires.
(GRADE C)

Chez des patients avec des antécédents ou avec un risque élevé de maladie cardiovasculaire et insuffisamment contrôlés par leur traitement antidiabétique, après une durée médiane de 3,8 ans, l'ajout de liraglutide n'a pas entraîné une différence statistiquement significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, comparé à l'ajout d'un placebo. *(GRADE B)*

Chez des patients avec des antécédents ou avec un risque élevé de maladie cardiovasculaire et insuffisamment contrôlés sous leur traitement antidiabétique, après une durée médiane de 3,8 ans, la modification du poids corporel suite à l'ajout de liraglutide différait de façon statistiquement significative de la modification suite à l'ajout du placebo.
Sous liraglutide, il y avait une perte de 2,3 kg plus importante que sous placebo.
(GRADE B)

Il y a eu 9,5% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide et 7,3% sous placebo. La différence était statistiquement significative. *(GRADE B)*

Le taux d'abandons pour cause de diarrhées était respectivement de 0,6% sous liraglutide et de 0,1% sous placebo. La différence était statistiquement significative.
Le taux d'abandons pour cause de nausées était respectivement de 1,6% sous liraglutide et de 0,4% sous placebo. La différence était statistiquement significative.
Le taux d'abandons pour cause de vomissements était respectivement de 0,7% sous liraglutide et <0,1% sous placebo. La différence était statistiquement significative.
(GRADE B)

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 2,4% des patients sous liraglutide et 3,3% des patients sous placebo. La différence était statistiquement significative. *(GRADE B)*

La pression artérielle systolique dans le groupe liraglutide a été 0,6 mmHg plus basse que dans le groupe placebo. La différence était statistiquement significative.

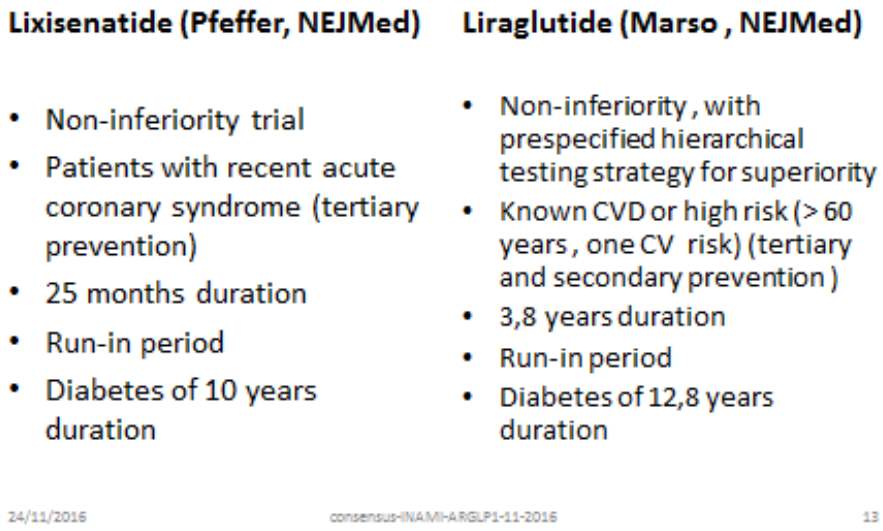
Les pancréatites, cancers du pancréas et de la thyroïde étaient rapportés. Les différences avec le

placebo n'étaient pas statistiquement significatives. Vous trouverez plus d'informations sur ces effets indésirables rares dans le chapitre suivant.

Commentaires du groupe de recherche dans la littérature :

- Une étude de non infériorité est une étude d'infériorité acceptée
- Dans l'étude liraglutide, la non-infériorité a été démontrée puis, dans un deuxième temps, la supériorité
- On ne peut pas parler de prévention primaire dans cette étude
- Dans l'étude liraglutide, les critères de jugements micro-angiopathiques ne sont pas acceptables et sont seulement exploratoires
- Le NNT de 66 doit être présenté avec son intervalle de confiance à 95% qui va de 39 à 285 pour 3 ans, 66 n'étant pas la valeur la plus probable

Dans sa présentation de la recherche de la littérature le Prof. Vanhaeverbeek, nous procure cette comparaison des 2 études avec des critères de jugements forts :



3.1.5.4.2. Avis de l'expert (Colin 2016, Mathieu 2016)

3.1.5.4.2.1. Colin

Les données scientifiques suggèrent que les agonistes du récepteur du GLP-1 devraient être utilisés très tôt dans la cascade thérapeutique. Cette opinion est renforcée par les données relatives aux meilleures performances en matière de réduction du risque cardiovasculaire, comme cela a été récemment rapporté pour le liraglutide dans l'étude LEADER (Marso 2016a) et le sémaglutide (prochaine génération d'agonistes du récepteur du GLP-1) dans l'étude SUSTAIN-6 publiée en septembre dernier (Marso 2016b).

3.1.5.4.2.2. Mathieu

Il est important de noter qu'il existe pour le **l**ixisénatide à courte durée d'action une étude de résultats cardiovasculaires qui a démontré son innocuité chez des patients présentant un syndrome cardiovasculaire aigu (ELIXA) et qui a démontré, pour le liraglutide, non seulement son innocuité cardiovasculaire mais même une réduction de 22% du taux de mortalité cardiovasculaire et de l'incidence sur le risque cardiovasculaire global. (Pfeffer 2015, Marso 2016a). Des études de résultats cardiovasculaires sont actuellement en cours pour tous les autres agonistes du récepteur du GLP-1*).* (Schnell 2016).

3.1.5.4.3. Conclusion du jury

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

3.1.5.5. Liraglutide : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?

3.1.5.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Tableau 36. *Fréquence des effets indésirables pour le liraglutide (Résumé des Caractéristiques du Produit du Victoza©)*

Classes de systèmes d'organes	Fréquence				
	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**
Infections et infestations		Rhinopharyngite Bronchite			
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoglycémie Anorexie Diminution de l'appétit	Déshydratation		
Affections du système nerveux		Céphalées Vertiges			
Affections cardiaques		Augmentation de la fréquence cardiaque			
Affections gastro-intestinales	Nausées Diarrhées	Vomissements Dyspepsie Douleur abdominale haute Constipation Gastrite Flatulences Distension abdominale Reflux gastroœsophagien Gêne abdominale Mal de dents		Obstruction intestinale	Pancréatite (y compris pancréatite nécrosante)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Urticaire Prurit		
Affections du rein et des voies urinaires			Insuffisance rénale Insuffisance rénale aiguë		

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Réactions au site d'injection	Malaise		

3.1.5.5.2. Avis de l'expert (Goderis 2016)

- L'arrêt du traitement en raison d'effets secondaires indésirables a été décidé pour 2% à 9% des sujets de l'essai clinique.
- Les effets secondaires gastro-intestinaux sont apparus uniquement en association avec d'autres médicaments hypoglycémiants, à savoir :
  - des épisodes de diarrhée chez 7% à 19% de la population participant à l'essai clinique,
  - des épisodes de nausées chez 14% à 33% de la population participant à l'essai clinique et
  - des vomissements chez 5% à 12% Cependant, beaucoup moins d'effets secondaires gastro-intestinaux ont été rapportés dans l'étude LEADER que dans toutes les autres études.
  - On a relevé beaucoup plus d'effets secondaires gastro-intestinaux avec le liraglutide par rapport à l'insuline (glargine), le placebo, la sitagliptine, le glimépiride, administrés seuls ou en traitement combiné.
- Les hypoglycémies sévères sont rares. Un cas a cependant été décrit en monothérapie. Dans l'étude LEADER, où du liraglutide a été ajouté au traitement standard et a été comparé au placebo, on a observé beaucoup moins d'hypoglycémies sévères dans le groupe traité avec le liraglutide.
- Des réactions locales au niveau du site d'injection ont été rapportées (dans 2 des 19 essais) chez 0% à 2% des sujets traités avec le liraglutide dans le cadre de l'étude.
- Des infections des voies respiratoires supérieures ont été observées chez 3% (DURATION-6), 6,4% (LEAD-6) et 11% (HARMONIE-7) des patients sous liraglutide (Trujillo 2015).
- Aucune interaction significative n'a été observée en cas de coadministration de liraglutide et de paracétamol ou d'atorvastatine mais l'on a constaté un léger retard du transport maximum (Tmax) de la digoxine et du lisinopril.
- Le liraglutide est moins immunogène que l'exénatide et induit donc des titres en anticorps plus faibles [Buse 2011b, op citat.] (Tella 2015). Jusqu'à 9% environ des participants à l'essai clinique ont développé des anticorps anti-liraglutide.

3.1.5.5.3. Conclusion du jury

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

3.1.6. Lixisénatide

3.1.6.1. Lixisénatide : son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?

3.1.6.1.1. Que dit l'étude de la littérature?

3.1.6.1.1.1. Thérapie combinée avec la metformine

Lixisénatide (augmentation de la dose en 1 ou 2 étapes) + metformine versus placebo + metformine

Lixisenatide (20 µg/day) one or two-step dose-increase regimen + metformin versus placebo +metformin in patients with T2DM insufficiently controlled by metformin
Bibliography: Bolli 2014 GetGoal-F1

Dans cette RCT de phase III en double aveugle, 484 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥1.500 mg/jour), ont été randomisés : soit lixisénatide avec augmentation de la dose en 1 étape (n=161), soit lixisénatide (augmentation de la dose en deux étapes) (n= 161), soit placebo (n=160), pendant 24 semaines, suivi d'une extension de la période en double aveugle jusqu'à 76 semaines (pour les critères de sécurité uniquement).
L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,03% et l'IMC moyen était de 32,5 kg/m². Il n'était pas précisé combien de participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 24 semaines, l'ajout de lixisénatide (augmentation de la dose en une étape) a entraîné une diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} comparé au placebo. *(GRADE B)*

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 24 semaines, l'ajout de lixisénatide (augmentation de la dose en deux étapes) a entraîné une diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} comparé au placebo. *(GRADE B)*

Lixisénatide (le matin ou le soir) + metformine versus placebo + metformine

Lixisenatide 20 µg/d (morning / evening injection) + metformin versus placebo + metformin in patients with T2DM inadequately controlled on metformin alone
Bibliography: Ahren 2013 GetGoal-M

Dans cette RCT à 4 bras, en double aveugle, 680 patients, dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥1.500 mg/jour) ont été randomisés sous lixisénatide 20 µg/jour (injection le matin ou le soir) (n= 510) ou placebo (n= 85) pendant 24 semaines, suivi d'une extension de la période en double aveugle jusqu'au minimum 76 semaines (critères de sécurité uniquement).
L'âge moyen était de 54 ans, la durée moyenne du diabète de 6,1 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,1% et l'IMC moyen était de 32,9 kg/m². Il n'était pas précisé combien de participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine (min. 1,5 g/jour), à 24 semaines, l'ajout de lixisénatide (injection le matin) a entraîné une diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} versus placebo. *(GRADE B)*

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine (min. 1,5g/jour), à 24 semaines, l'ajout

de lixisénatide (injection le soir) a entraîné une diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} versus placebo. *(GRADE B)*

Lixisénatide + metformine versus exénatide 2x/jour + metformine
Voir exénatide (3.1.3.1.1.2. Thérapie combinée avec la metformine : Exénatide 2x/jour + metformine versus lixisénatide + metformine).

Lixisénatide + metformine versus liraglutide + metformine
Voir liraglutide (3.1.5.1.1.2. Thérapie combinée avec la metformine: Lixisénatide + metformine versus liraglutide + metformine).

3.1.6.1.1.2. Thérapie combinée avec la pioglitazone

Lixisénatide + pioglitazone versus placebo + pioglitazone

Lixisenatide + pioglitazone (+ /- metformin) vs placebo+ pioglitazone (+/-metformin) in patients with inadequately controlled TIIDM
Bibliography: Pinget 2013 GetGoal-P

Dans cette RCT en double aveugle, 484 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous pioglitazone (avec ou sans metformine), ont été randomisés : soit lixisénatide (20 µg/jour, n = 323), soit placebo (n= 161), pendant 24 semaines, suivi d'une extension de la période en double aveugle jusqu'à 76 semaines.
L'âge moyen était de 55,6 ans, la durée moyenne du diabète de 8,1 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,1% et l'IMC moyen était de 34 kg/m². Il n'était pas précisé combien de participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Aussi bien les patients qui prenaient de la metformine (81%) que ceux qui n'en prenaient pas étaient inclus, ce qui complique l'interprétation des résultats. Sur base de ces résultats, il est donc difficile de tirer une conclusion sur la combinaison d'un agoniste du récepteur du GLP-1 avec un médicament antidiabétique oral spécifique sur base de ces résultats. Cependant, une analyse de sous-groupe (avec ou sans metformine) a été effectuée pour les critères de jugement de l'HbA_{1c} ainsi que pour le poids. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous pioglitazone (avec ou sans metformine), à 24 semaines, l'ajout de lixisénatide a entraîné une diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} versus placebo. *(GRADE B)*

3.1.6.1.1.3. Thérapie combinée avec un sulfamidé hypoglycémiant, avec ou sans metformine

Lixisénatide + sulfamidé hypoglycémiant +/- metformine versus placebo + sulfamidé hypoglycémiant +/- metformine

Lixisenatide once daily vs placebo in patients inadequately stabilized on sulfonylureas (±metformin)
Bibliography: Rosenstock 2014 GetGoal_S

Dans cette RCT en double aveugle, 859 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous sulfamidés hypoglycémiants, avec ou sans metformine, ont été randomisés : soit lixisénatide 20 µg/jour (n= 573), soit placebo (n=286), pendant 24 semaines suivi d'une extension de la période en double aveugle jusqu'à 76 semaines. L'âge moyen était de 57,4 ans, la durée moyenne du diabète de 9,45 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,25% et l'IMC moyen était de 30,25 kg/m². Un infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'étude constituait un critère d'exclusion. Les patients sous metformine avec une insuffisance rénale étaient exclus également.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve

limitée par le fait que les patients avec et sans metformine dans leur traitement de base ont été analysés ensemble. Il n'y avait pas d'analyse de sous-groupe. La plupart des patients prenaient de la metformine et un sulfamidé hypoglycémiant (85%).

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous sulfamidé hypoglycémiant +/- metformine, à 24 semaines, l'ajout de lixisénatide a entraîné une diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} versus placebo. *(GRADE C)*

3.1.6.1.1.4. Thérapie combinée avec une insuline basale + / - AD oraux

Lixisénatide + insuline basale +/- metformine versus placebo + insuline basale +/- metformine

Lixisenatide + basal insulin therapy (±metformin) vs placebo + basal insulin therapy (±metformin) in T2DM
Bibliography: Riddle 2013 Getgoal-L

Dans cette RCT de phase III en double aveugle, 495 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous insuline basale ± metformine, ont été randomisés : soit lixisénatide 20 µg/jour (n= 328), soit placebo (n= 167), pendant 24 semaines. L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 12,5 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,4% et l'IMC moyen était de 32,1 kg/m². Il n'était pas précisé combien de participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le fait que les patients avec et sans metformine dans leur traitement de base ont été analysés ensemble. Sur base de ces résultats, il est difficile de tirer une conclusion sur la combinaison d'un agoniste du récepteur du GLP-1 avec un médicament antidiabétique oral spécifique.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous insuline basale ± metformine, à 24 semaines, l'ajout de lixisénatide a entraîné une diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} versus placebo. *(GRADE B)*

Lixisénatide + insuline glargine + AD oraux versus placebo + insuline glargine + AD oraux

Lixisenatide + Oral therapy (SU, glinide, thiazolidine or a combination) + insulin glargine vs Placebo + oral therapy (SU, glinide, thiazolidine or a combination) + insulin glargine
Bibliography: Riddle 2013b GetGoal-Duo1

Dans cette RCT en double aveugle, 446 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous thérapie orale et insuline glargine, ont été randomisés : soit lixisénatide 20 µg/jour (n=223), soit placebo (n=223), pendant 24 semaines. L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète de 9,2 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 7,6% et l'IMC moyen était de 31,8 kg/m².
Il n'était pas précisé combien de participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

L'interprétation des résultats est limitée par l'inclusion de patients dont le traitement antidiabétique oral de base n'était pas spécifié. Il est difficile de tirer une conclusion sur la combinaison d'un agoniste du récepteur du GLP-1 avec un médicament antidiabétique oral spécifique sur base de ces résultats.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous thérapie orale et insuline glargine, à 24 semaines, l'ajout de lixisénatide a entraîné une diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} versus placebo. *(GRADE B)*

Lixisénatide + 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

Dans cette RCT en ouvert, 894 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous thérapie orale ont été stabilisés sous insuline glargine jusqu'à obtenir une HbA_{1c} de ≥7% et ≤9%, avant d'arrêter tous les AD oraux excepté la metformine. Ils ont ensuite été randomisés et reçu soit de l'insuline glulisine 1x/jour (n= 298), soit de l'insuline glulisine 3x/jour (n= 298), soit lixisénatide (dose, n= 298) pendant 26 semaines.
L'âge moyen était de 59,8 ans, la durée moyenne du diabète de 12,2 ans, l'HbA_{1c} initiale était de 8,5±0,7% et l'IMC moyen était de 32,2 kg/m². Le nombre de participants avec des antécédents d'infarctus du myocarde n'était pas précisé. Les participants avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le manque de renseignements sur le traitement préalable des participants, s'ils étaient insuffisamment contrôlés sous ces traitements et le fait que l'étude était en ouvert.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et insuline glargine, à 26 semaines, l'ajout de lixisénatide n'a pas entraîné de diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} versus ajout d'insuline glulisine 1x/jour. *(GRADE C)*

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et insuline glargine, à 26 semaines, l'ajout d'insuline glulisine 3x/jour a entraîné une diminution statistiquement significative de l'HbA_{1c} versus ajout de lixisénatide (plus de diminution de l'HbA_{1c} avec l'insuline glulisine). *(GRADE C)*

3.1.6.1.1.5. Lixisenatide versus placebo (+ traitement standard): critères de jugement forts

Lixisenatide 20µg/d + standard antidiabetic treatment versus placebo + standard antidiabetic treatment in patients with a recent myocardial infarction
Bibliography: Pfeffer 2015(85) ELIXA

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle 6.068 patient avec un incident coronaire aigu récent et un diabète de type 2 ont été inclus. Ils ont été randomisés : soit lixisénatide 20 µg/jour (n = 3.034), soit placebo (n=3.034), et ce pendant 25 mois.
L'âge moyen était de 60 ans, la durée moyenne du diabète de 9,3 ans, l'HbA_{1c} initiale était 7,7% et l'IMC moyen était de 30,2 kg/m². Pour 83% des patients, l'incident en question était un infarctus du myocarde, pour 17% il s'agissait d'angor instable.
66% des patients prenaient de la metformine comme traitement de base (+/- autres AD oraux), 39% prenaient de l'insuline (+/- autres AD oraux).

Cette étude était conçue de façon à établir que le lixisénatide n'augmentait pas les décès pour causes cardiovasculaires chez des patients avec un diabète de type 2, comme exigé par la FDA. Dans cette optique, tous les résultats pour les paramètres devaient être similaires entre les groupes de contrôle et d'intervention. Les deux paramètres les plus importants étaient le contrôle glycémique et par conséquent l'HbA_{1c}. L'ajout d'autres médicaments antidiabétiques était autorisé jusqu'à l'obtention de l'HbA_{1c} cible. Cette cible n'est cependant pas précisée par les auteurs (la définition qu'ils donnent est « d'après la pratique locale »).

Après 12 semaines, et en faisant une moyenne des différences entre toutes les visites, l'HbA_{1c} avait diminué plus sous lixisénatide que sous placebo (Diff. moyenne : −0,27% (IC 95% -0,31 à -0,22)). Vingt-quatre mois avant la fin de l'étude, cette différence n'était plus statistiquement significative (données interprétées sur base du graphique)

Il n'y a pas d'informations sur les traitements antidiabétiques supplémentaires qui ont été initiés pendant l'étude.

Pour interpréter cette étude, il est nécessaire de prendre en compte les remarques suivantes (voir aussi le chapitre liraglutide et l'analyse de l'étude LEADER) :

- Les patients ne devaient pas être insuffisamment contrôlés afin d'être éligibles pour cette étude. L'HbA_{1c} est donc plus basse que dans la plupart des autres études dans cette synthèse de la littérature.
- Le lixisénatide a été ajouté à un traitement antidiabétique existant (insuline pour 39% des patients). Le groupe bibliographique n'a pas assez d'informations pour tirer une conclusion sur l'effet qu'aurait l'ajout du lixisénatide à un traitement spécifique. Cette étude ne le permet pas de placer le lixisénatide en première, seconde ou troisième ligne de traitement.
- Le groupe bibliographique ne peut pas non plus tirer de conclusion sur les bénéfices ou dommages relatifs du lixisénatide pour le risque cardiovasculaire comparé à une autre molécule sur base de cette étude.

3.1.6.1.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

L'efficacité et l'innocuité du lixisénatide 20 µg ont été testées dans le programme GetGoal qui fut mené en monothérapie, en "add-on therapy" à la metformine, aux sulfonylurées, à la pioglitazone, et à de l'insuline basale (Kalra 2016). A l'exception de l'étude GetGoal-X (dont le comparateur fut l'exénatide-BID), le lixisénatide n'a été comparé qu'à un placebo. La diminution d'HbA_{1c} a oscillé entre 0,7 – 0,94% (avec une perte de poids de 0,2 – 2,8kg). Un effet prédominant sur la glycémie post prandiale a été mentionné comme lié au mode d'action de la molécule et à son effet particulier sur la vidange gastrique.

3.1.6.1.3. Conclusion du jury

Le lixisénatide permet une réduction du taux de HbA_{1c} (baisse du taux de HbA_{1c} de 0,27 - 0,74) *(GRADE C-B).*

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la baisse du taux de HbA_{1c} est du même ordre de grandeur *(GRADE C).*

3.1.6.2. Lixisénatide : son effet sur le poids corporel ?

3.1.6.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.6.2.1.1. Thérapie combinée avec la metformine

Lixisénatide (augmentation de la dose en 1 ou 2 étapes) + metformine versus placebo + metformine

Lixisenatide (20 µg/day) one or two-step dose-increase regimen + metformin versus placebo +metformin in patients with T2DM insufficiently controlled by metformin
Bibliography: Bolli 2014 GetGoal-F1

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 24 semaines, il y avait une différence

statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec le lixisénatide, versus placebo.
Il y avait une perte de poids plus importante avec le lixisénatide qu'avec le placebo.
(GRADE B)

Lixisénatide (le matin ou le soir) + metformine versus placebo + metformine

Lixisenatide 20 µg/d (morning / evening injection) + metformin versus placebo + metformin in patients with T2DM inadequately controlled on metformin alone
Bibliography: Ahren 2013 GetGoal-M

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine (min. 1,5 g/jour), à 24 semaines, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les modifications de poids sous lixisénatide (injection le matin) et sous placebo. *(GRADE C)*

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine (min. 1,5 g/jour), à 24 semaines, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les modifications de poids sous lixisénatide (injection le soir) et sous placebo. *(GRADE C)*

Lixisénatide + metformine versus exénatide 2x/jour + metformine
Voir exénatide (3.1.3.2.1.2. Thérapie combinée avec la metformine : Exénatide 2x/jour + metformine versus lixisénatide + metformine).

Lixisenatide + metformine versus liraglutide + metformine
Voir liraglutide (3.1.5.2.1.2. Thérapie combinée avec la metformine : Lixisénatide + metformine versus liraglutide + metformine).

3.1.6.2.1.2. Thérapie combinée avec la pioglitazone

Lixisénatide + pioglitazone versus placebo + pioglitazone

Lixisenatide + pioglitazone (+ /- metformin) vs placebo+ pioglitazone (+/-metformin) in patients with inadequately controlled T2DM
Bibliography: Pinget 2013 GetGoal-P

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous pioglitazone (avec ou sans metformine), à 24 semaines, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les modifications de poids sous lixisénatide et sous placebo. *(GRADE B)*

3.1.6.2.1.3. Thérapie combinée avec un sulfamidé hypoglycémiant, avec ou sans metformine

Lixisenatide + sulfamidé hypoglycémiant +/- metformine versus placebo + sulfamidé hypoglycémiant+/- metformine

Lixisenatide once daily vs placebo in patients inadequately stabilized on sulfonylureas (±metformin)
Bibliography: Rosenstock 2014 GetGoal_S

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous sulfamidé hypoglycémiant +/- metformine, à 24 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les changements de poids suite à l'ajout de lixisénatide, versus placebo. Il y avait une perte de poids plus importante avec le lixisénatide. *(GRADE C)*

3.1.6.2.1.4. Thérapie combinée avec une insuline basale + / - AD oraux

Lixisénatide + insuline basale +/- metformine versus placebo + insuline basale +/- metformine

Lixisenatide + basal insulin therapy (±metformin) vs placebo + basal insulin therapy (±metformin) in T2DM
Bibliography: Riddle 2013 Getgoal-L

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous insuline basale ± metformine, à 24 semaines, il y

avait une différence statistiquement significative dans les changements de poids corporel avec le lixisénatide versus placebo. Il y avait une perte de poids plus importante avec le lixisénatide qu'avec le placebo. *(GRADE B)*

Lixisénatide + insuline glargine + AD oraux versus placebo + insuline glargine + AD oraux

Lixisenatide + Oral therapy (SU, glinide, thiazolidine or a combination)+ insulin glargine vs Placebo + oral therapy (SU, glinide, thiazolidine or a combination)+ insulin glargine
Bibliography: Riddle 2013 GetGoal-Duo1

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous thérapie orale et insuline glargine, à 24 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec le lixisénatide, versus placebo. Il y avait une perte de poids avec le lixisénatide versus placebo (groupe dans lequel il y avait une prise de poids). *(GRADE B)*

Lixisénatide + 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

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et insuline glargine, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids avec le lixisénatide, versus insuline glulisine 1x/jour.
Il y avait une perte de poids dans le groupe sous lixisénatide versus groupe sous insuline glulisine (où il y avait une prise de poids).
(GRADE C)

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et insuline glargine, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids avec lixisénatide, versus insuline glulisine 3x/jour.
Il y avait une perte de poids dans le groupe sous lixisénatide versus groupe sous insuline glulisine (où il y avait une prise de poids).
(GRADE C)

3.1.6.2.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

L'efficacité et l'innocuité du lixisénatide 20 µg ont été testées dans le programme GetGoal. La diminution d'HbA_{1c} a oscillé entre 0,7 – 0,94% avec une perte de poids de 0,2 – 2,8 kg.

3.1.6.2.3. Conclusion du jury

Le lixisénatide permet, versus placebo, une réduction de poids avérée d'un maximum de 1,3 kg. *(GRADE C-B).*

Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la baisse de poids n'est étudiée et prouvée que versus molécules suivantes : l'insuline dans un ordre de grandeur de 0,9 à 2 kg *(GRADE C).*

3.1.6.3. Lixisénatide : son effet sur la pression artérielle ?

3.1.6.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Cette question concerne uniquement l'effet sur la pression artérielle. L'objectif thérapeutique est décrit dans la question 2.

3.1.6.3.1.1. Que disent les études ?

Les changements de pression artérielle ont été rapportés dans une seule des 8 études incluses pour cette synthèse et dont l'HbA_{1c} était le critère de jugement principal. Une étude avec un critère cardiovasculaire composite comme critère principal a également rapporté les changements de pression artérielle.
Ces deux RCTs ont effectué des tests statistiques pour ce critère.
Nauck 2016 n'a pas trouvé de différence statistiquement significative pour la pression artérielle à 24 semaines entre le liraglutide et le lixisénatide (ajoutés à la metformine).
Pfeffer 2015 (ELIXA) a constaté une différence calculée sur l'ensemble des visites de -0,8 mmHg (IC 95%, -1,3 à -0,3) en faveur du lixisénatide, versus placebo. Cependant, après 24 mois les intervalles de confiance se chevauchent.

Le niveau de preuve pour le lixisénatide versus liraglutide est « LOW » à « VERY LOW » à cause du manque de notification, des très larges IC et du fait qu'une des études était en ouvert.

3.1.6.3.2. Avis de l'expert (Colin 2016)

L'expert mentionne les effets cardiovasculaires des agonistes du récepteur du GLP1 en général :
Une méta-analyse des essais cliniques incluant le liraglutide, l'exénatide-BID et -QW a montré une diminution significative de la valeur de la pression artérielle systolique (de -1,79 à -2,39 mmHg) induite par les GLP-1Ras versus placebo. Une tendance négative a aussi été notée pour les valeurs de pression artérielle diastolique, sans pour autant atteindre la signification statistique (Madsbad 2015).

Les valeurs de PA n'ont pas été modifiées dans les programmes d'études "Head-to-Head".

3.1.6.3.3. Conclusion du jury

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

3.1.6.4. Lixisénatide : son effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?

3.1.6.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Seules 2 études rapportent des critères de jugement forts comme critères principaux (dans leur cas un critère composite, comprenant les décès cardiovasculaires et certaines maladies cardiovasculaires). Ces études (ELIXA pour lixisénatide et LEADER pour liraglutide) ont été spécifiquement mises au point afin de démontrer que ces agonistes du récepteur du GLP-1 n'augmentent pas le risque cardiovasculaire (suite aux exigences de la FDA).

Lixisenatide 20µg/d + standard antidiabetic treatment versus placebo + standard antidiabetic treatment in patients with a recent myocardial infarction
Bibliography: Pfeffer 2015(85) ELIXA

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle 6.068 patients ayant présenté un incident coronaire aigu récent et un diabète de type 2 ont été inclus. Ils ont été randomisés : soit lixisénatide 20 µg/jour (n = 3.034), soit placebo (n=3.034), et ce pendant 25 mois.
L'âge moyen était de 60 ans, la durée moyenne du diabète de 9,3 ans, l'HbA_{1c} initiale était 7,7% et l'IMC moyen était de 30,2 kg/m². Pour 83% des patients, l'incident en question était un infarctus du myocarde, pour 17% il s'agissait d'angor instable.
66% des patients prenaient de la metformine comme traitement de base (+/- autres AD oraux), 39% prenaient de l'insuline (+/- autres AD oraux).

Cette étude était conçue de façon à établir que le lixisénatide n'augmentait pas les décès pour causes cardiovasculaires chez des patients avec un diabète de type 2, comme exigé par la FDA. Dans cette optique, tous les résultats pour les paramètres devaient être similaires entre les groupes contrôle et intervention. Les deux paramètres les plus importants étaient le contrôle glycémique et par conséquent l'HbA_{1c}. L'ajout d'autres médicaments antidiabétiques était autorisé jusqu'à l'obtention de l'HbA_{1c} cible. Cette cible n'est cependant pas précisée par les auteurs (la définition qu'ils donnent est « d'après la pratique locale »).

Après 12 semaines, et en faisant une moyenne des différences entre toutes les visites, l'HbA_{1c} avait diminué plus sous lixisénatide que sous placebo (Diff. moyenne : −0,27% (IC 95% -0,31 à -0,22).
Vingt-quatre mois avant la fin de l'étude, cette différence n'était plus statistiquement significative (données interprétées sur base du graphique).
Il n'y a pas d'informations sur les traitements antidiabétiques supplémentaires qui ont été initiés pendant l'étude.

Pour interpréter cette étude, il est nécessaire de prendre en compte les remarques suivantes (voir aussi le chapitre liraglutide et l'analyse de l'étude LEADER) :

- Les patients ne devaient pas être insuffisamment contrôlés afin d'être éligibles pour cette étude. L'HbA_{1C} est donc plus basse que dans la plupart des autres études reprises dans cette synthèse de la littérature.
- Le lixisénatide a été ajouté à un traitement antidiabétique existant (insuline pour 39% des patients). Le groupe bibliographique n'a pas assez d'informations pour tirer une conclusion sur l'effet qu'aurait l'ajout du lixisénatide à un traitement spécifique. Cette étude ne permet pas de placer le lixisénatide en première, seconde ou troisième ligne de traitement.
- Le groupe bibliographique ne peut pas non plus tirer de conclusion sur les bénéfices ou dommages relatifs du lixisénatide pour le risque cardiovasculaire comparé à une autre molécule sur base de cette étude.

Chez des patients avec un diabète de type 2 et un incident coronaire aigu récent, après une durée médiane de 25 mois, l'ajout de lixisénatide au traitement existant était non-inférieur à l'ajout d'un placebo en ce qui concerne la prévention du premier évènement d'un critère composite de mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal et hospitalisation pour angor instable. *(GRADE B)*

Chez des patients avec un diabète de type 2 et un incident coronaire aigu récent, après une durée médiane de 25 mois, il n'y avait pas de différence statistiquement significative suite à l'ajout de lixisénatide au traitement existant en ce qui concerne les décès pour causes cardiovasculaires ou décès toutes causes confondues, versus ajout d'un placebo.
(GRADE C (cardiovascular causes) et B (any cause))

Chez des patients avec un diabète de type 2 et un incident coronaire aigu récent, après une durée

médiane de 25 mois, il n'y avait pas de différence statistiquement significative suite à l'ajout de lixisénatide au traitement existant en ce qui concerne les infarctus du myocarde, versus ajout d'un placebo. *(GRADE C)*

Chez des patients avec un diabète de type 2 et un incident coronaire aigu récent, après une durée médiane de 25 mois, il n'y avait pas de différence statistiquement significative suite à l'ajout de lixisénatide au traitement existant en ce qui concerne les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, versus ajout d'un placebo. *(GRADE C)*

Chez des patients avec un diabète de type 2 et un incident coronaire aigu récent, suivis sur une durée médiane de 25 mois, il y avait une différence statistiquement significative suite à l'ajout de lixisénatide en ce qui concerne les modifications de poids, versus ajout d'un placebo (moyenne des différences intergroupes sur toutes les visites −0,7 kg; IC 95%, −0,9 à −0,5). (*GRADE: not applied)*

Il y a eu 11,4% d'abandons suite aux effets indésirables sous lixisénatide et 7,2% sous placebo. La différence était statistiquement significative. *(GRADE B)*

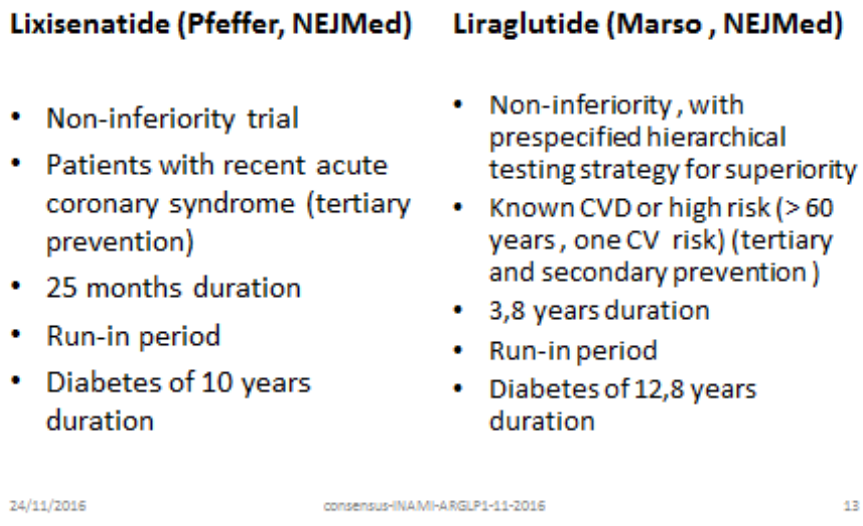
Les fréquences d'abandons suite aux effets gastro-intestinaux ont été de 4,9% sous lixisénatide et 1,2% sous placebo. La différence était statistiquement significative. *(GRADE B)*

Il y a eu des hypoglycémies sévères chez 14 patients sous lixisénatide et chez 24 patients sous placebo. *(GRADE: not applicable)*

La pression artérielle systolique était 0,8 mmHg plus basse dans le groupe lixisénatide que dans le groupe placebo (calculée sur toutes les visites). La différence était statistiquement significative.

Les pancréatites, cancers du pancréas et de la thyroïde étaient rapportés. Les différences avec le placebo n'étaient pas statistiquement significatives. Vous trouverez plus d'informations sur ces effets indésirables rares dans le chapitre suivant.

Dans sa présentation de la recherche dans la littérature le Prof. Vanhaeverbeek, nous procure cette comparaison des 2 études avec des critères de jugements forts :



3.1.6.4.2. Avis de l'expert (Colin 2016, Mathieu 2016)

3.1.6.4.2.1. Colin

Les données scientifiques suggèrent que les agonistes du récepteur du GLP-1 devraient être utilisés

très tôt dans le schéma thérapeutique. Cette opinion est renforcée par les données relatives aux meilleures performances en matière de réduction du risque cardiovasculaire, comme cela a été récemment rapporté pour le liraglutide dans l'étude LEADER (Marso 2016a) et pour le sémaglutide (prochaine génération de GLP-1Ras) dans l'étude SUSTAIN-6 publiée en septembre dernier (Marso 2016b).

3.1.6.4.2.2. Mathieu

Il est important de noter qu'il existe, pour le lixisénatide à courte durée d'action, une étude avec des critères cardiovasculaires qui a démontré son innocuité chez des patients présentant un incident coronarien aigu (ELIXA) et qui a démontré, pour le liraglutide, non seulement son innocuité cardiovasculaire mais même une réduction de 22 % du taux de mortalité cardiovasculaire et de l'incidence sur le risque cardiovasculaire global. (Pfeffer 2015, Marso 2016a). Des études de résultats cardiovasculaires sont actuellement en cours pour tous les autres agonistes du récepteur du GLP-1. (Schnell 2016).

3.1.6.4.3. Conclusion du jury

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

3.1.6.5. Lixisénatide : sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?

3.1.6.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Tableau 37. *Fréquence des effets indésirables pour lixisénatide (Résumé des Caractéristiques du Produit du Lyxumia ©)*

Classe de systèmes d'organes	Fréquence		
	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**
Infections et infestations		Grippe Infection des voies respiratoires supérieures Cystite Infection virale	
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (en association à un sulfamide hypoglycémiant et/ou une insuline basale)	Hypoglycémie (en association à la metformine seule)	
Affections du système Nerveux	Céphalées	Sensation vertigineuse Somnolence	
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements Diarrhée	Dyspepsie	
Affections de la peau et du tissu			Urticaire

sous-cutané			
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Dorsalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Prurit au site d'injection	

3.1.6.5.2. Avis de l'expert (Goderis 2016)

- L'arrêt du traitement en raison d'effets secondaires indésirables a été décidé pour 5% à 19% des sujets de l'essai clinique.
- Des épisodes de diarrhée sont apparus chez 7% à 15% de la population participant à l'essai clinique,
- Des épisodes de nausées sont apparus chez 22% à 39% de la population participant à l'essai clinique et
- Des vomissements sont apparus chez 7% à 18%.
- Une hypoglycémie sévère est rare et ne se produit qu'en cas de coadministration d'insuline ou d'une sulfonylurée.
- Des réactions locales au niveau du site d'injection sont rapportées dans 4 des 9 études qui ont été reprises dans la revue de la littérature du groupe bibliographique.
- Dans les études de résultats, près de 70% des patients ont développé des anticorps anti-lixisénatide (Tella 2015).

3.1.6.5.3. Conclusion du jury

Pour sa réponse à cette question, le jury renvoie à une réponse générale sous le point 3.1.7.

3.1.7. Conclusion générale concernant l'effet des agonistes du récepteur du GLP-1 sur l'HbA_{1c}, le poids, la pression artérielle, les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres) et la sécurité

3.1.7.1. Conclusion générale concernant l'effet sur l'HbA_{1c}

En ce qui concerne l'effet des agonistes du récepteur du GLP-1 sur le taux de HbA_{1C}, le jury conclut que la diminution du taux de HbA_{1C} obtenue est comparable à celle obtenue avec tous les autres agents antidiabétiques, sauf versus sitagliptine 100 mg, comparaison dans laquelle le dulaglutide, le liraglutide et l'exénatide à libération prolongée sont plus efficaces *(GRADE C).*

3.1.7.2. Conclusion générale concernant l'effet sur la perte de poids

En ce qui concerne le poids corporel, le jury constate que la perte de poids est limitée en chiffres absolus. On ne peut en conclure que la perte de poids obtenue a également un effet positif sur les critères de jugement forts.
Par rapport à toutes les autres classes d'agents antidiabétiques qui ont été étudiées, la baisse de poids est démontrée par rapport aux molécules suivantes : les sulfonylurées, la glitazone, la DPP4 (sitagliptine) et les insulines dans un ordre de grandeur de 0,9 à 6 kg *(GRADE C).*

3.1.7.3. Conclusion générale concernant l'effet sur les évènements cliniques (cardiovasculaires, autres)

Pour l'ensemble des agonistes du récepteur du GLP-1, seules 2 études ont évalué des critères de jugements forts cliniquement pertinents. Ces études ont été conçues pour répondre aux exigences de la FDA par rapport à la sécurité cardiovasculaire des médicaments antidiabétiques. Elles ont donc cherché à démontrer que ces molécules n'augmentaient pas les évènements cardiovasculaires et la méthodologie a été choisie pour cela. L'étude ELIXA (lixisénatide) dans laquelle n'ont été inclus que des patients avec antécédents d'incident coronarien aigu (prévention tertiaire) et l'étude LEADER (liraglutide) qui a inclus une majorité de patients avec antécédents CV (prévention tertiaire) et 20% de patients avec prévention secondaire ou peut-être primaire ont satisfait au critère de non infériorité (marge supérieure de l'IC = 1,3, ce qui signifie que l'on accepte 30% de risque supplémentaire). En outre, selon une seconde analyse prévue par son protocole expérimental, l'étude LEADER a démontré une supériorité sur le critère de jugement primaire composite HR 0,87 (IC 95% 0,78 à 0,97), NNT 67 (IC 95% 39-285) et sur des critères de jugement secondaires de mortalité cardiovasculaire (HR 0,78 (IC 95% 0,66-0,93) ; NNT 95 (IC 95% 61-298)) et mortalité totale HR 0,85 (IC 95% 0,74-0,97), NNT sur 3 ans de 89 (IC 95% 51-444). *(GRADE B)* Il faut préciser pour cette étude que les analyses de sous-groupes montrent un risque différent selon qu'il y avait ou non un antécédent de maladie cardio-vasculaire (et qu'il s'agissait donc de prévention tertiaire): antécédent cardio-vasculaire et âge ≥50 ans : HR 0,83 (IC 95% 0,74-0,93) et à risque de maladie cardiovasculaire (prévention secondaire/primaire) et âge ≥60 ans : HR = 1,20 (IC 95% 0,86 – 1,67). Avec un p pour l'interaction entre les deux groupes = 0,04. De même selon la fonction rénale <60 mL/minute/1,73 m^2 ou ≥60 mL/minute/1,73 m^2, le risque était respectivement de HR = 0,69 (IC 95% 0,57 – 0,85) et HR = 0,94 (IC 95% 0,83 - 1,07) avec un p pour l'interaction entre les deux groupes de 0,01.

On peut donc conclure que seul le liraglutide semble réduire les accidents cardiovasculaires uniquement dans une sous population de patients qui sont en prévention tertiaire. Cependant, Il n'est pas clair si le bénéfice observé dans le groupe liraglutide est attribuable au liraglutide (et à un possible effet protecteur), ou s'il est (en partie) la conséquence de l'emploi d'autres AD oraux dans le groupe placebo, médicaments qui peuvent avoir augmenté le risque cardiovasculaire par exemple par le biais d'hypoglycémies, ou encore si cet effet est la conséquence du meilleur contrôle de la glycémie et de la perte de poids observé dans le groupe liraglutide.

Les patients obèses avec antécédents d'incident coronarien pourraient-ils donc bénéficier plus d'un traitement par liraglutide que d'autres sous-groupes ? On attend la confirmation d'un éventuel effet cardioprotecteur de la classe des agonistes du récepteur du GLP-1 ou du liraglutide par d'autres études conçues pour répondre spécifiquement à cette question.

A noter, l'étude récente concernant le sémaglutide, à laquelle il a été fait allusion dans la présentation des experts, qui est également une étude de non-infériorité, dessinée pour établir la

sécurité cardiovasculaire, mais avec une borne de non infériorité fixée à 1,8, ce qui signifie qu'on accepte 80% de risque supplémentaire. Cette étude a effectivement rassuré quant à l'absence de risque cardiovasculaire (qui n'est pas supérieur à la borne fixée), mais elle ne permet pas de conclure à un effet cardio protecteur du sémaglutide.

Vu ces données, le jury estime qu'il est trop tôt pour émettre une recommandation précise.

3.1.7.4. Conclusion générale du jury concernant l'effet sur la pression artérielle

Les études n'ont pas été initialement élaborées pour étudier l'effet sur la pression artérielle. Pour lira-exe (liraglutide 1 x par jour, exénatide 2 x par jour), il existe toutefois une méta-analyse qui montre un effet significatif avec une baisse de la pression artérielle systolique de 1,79 - 2,39 mmHg. *(GRADE C)*.

Le jury estime que l'effet clinique de telles baisses de la pression artérielle n'est pas prouvé et veut donc en conclure que les agonistes du récepteur du GLP-1 ne doivent pas être choisis comme antihypertenseurs mais que chaque baisse de la pression artérielle peut contribuer à un meilleur état métabolique du patient diabétique *(GRADE C (très faible à faible)).*

3.1.7.5. Conclusion générale concernant la sécurité

Avant de formuler une réponse générale à cette question, le jury veut citer encore un certain nombre d'éléments tirés de l'étude de la littérature et des textes des experts.

3.1.7.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.7.5.1.1. En général

- Troubles gastro-intestinaux, surtout des nausées : fréquent.
- Hypoglycémie, surtout en association à un sulfamidé hypoglycémiant (ou à une insuline basale).
- Œdème angioneurotique, anaphylaxie : très rare.
- Réactions au site d'injection (plus fréquent avec les formes hebdomadaires).
- Un risque accru de pancréatite et de cancer du pancréas et de la thyroïde a été suggéré, mais on ne dispose actuellement pas de preuves d'un lien de causalité.
- Formation d'anticorps, avec diminution possible de l'effet hypoglycémiant et risque accru de réactions au site d'injection.
- Liraglutide: troubles thyroïdiens (tumeur, taux plasmatique en calcitonine élevé, goitre): rare.

Les fréquences observées chez les patients sont définies comme suit : très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100 et < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1.000 et < 1/100 ; rare : ≥ 1/10.000 et <1/1.000 ; très rare : <1/10.000 et indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles), y compris les rapports d'événements isolés.

3.1.7.5.1.2. Effets indésirables rares – données provenant de RCTs et d'études observationnelles

Ce chapitre se base sur des informations provenant de RCTs et d'études (de cohorte) observationnelles. Notre document source pour ces études observationnelles est le rapport AHRQ 2016 (Bolen 2016) 'Diabetes Medications for adults with type 2 diabetes: an update'.
Ce rapport AHRQ a recherché les RCTs et études observationnelles qui rapportaient des critères de jugement de sécurité. Dans leur rapport final les auteurs ont inclus uniquement les études dont la qualité était jugée comme moyenne ou élevée d'après leur outil d'évaluation (Downs and Black).

3.1.7.5.1.2.1. Fracture osseuse

Sur base de données peu nombreuses (une méta-analyse de RCTs (Su 2015) et une étude observationnelle (Driessen 2015), les agonistes du récepteur du GLP-1 ne semblent pas avoir un impact sur le risque de fracture.
(GRADE C (VERY LOW))
Le niveau de preuve pour ce critère de jugement est « VERY LOW", à cause de la courte durée de suivi dans la plupart des études (10 RCTs ≤ 26 semaines), de l'intervalle de confiance large, du faible nombre d'événements, de l'âge relativement jeune des participants et suite au fait que les résultats versus différents comparateurs ont été sommés.

3.1.7.5.1.2.2. Cancer (tous)

Le rapport AHRQ 2016 (Bolen 2016) mentionne que la qualité de preuve pour les critères de jugements portant sur le cancer est "LOW" à INSUFFISANT, à cause du manque d'évaluations, du manque de rapports et des taux d'abandons élevés.

3.1.7.5.1.2.3. Cancer colorectal

Il y a des preuves limitées (étude de cohorte (Htoo 2016)) que les AR GLP-1 ne sont pas associés à un risque plus élevé de cancer colorectal. Plus de données sont néanmoins nécessaires avant de pouvoir se prononcer de façon définitive. *(GRADE C (VERY LOW))*
Les courtes durées de suivi diminuent la confiance du groupe bibliographique dans les résultats de ces études observationnelles.

3.1.7.5.1.2.4. Cancer de la thyroïde

Il y a des preuves très limitées (RCts et méta-analyses (Bolen 2016, Karagiannis 2015, Alves 2012)) que les agonistes du récepteur du GLP-1 ne sont pas associés avec un risque plus élevé de cancer de la thyroïde. Plus de données sont néanmoins nécessaires avant de pouvoir se prononcer de façon définitive.
GRADE pour ce critère de jugement "VERY LOW", à cause de l'imprécision, de la notification sélective, de la durée du suivi et suite au fait que les résultats avec différents comparateurs ont été sommés.

3.1.7.5.1.2.5. Cancer du pancréas

Les preuves disponibles actuellement (RCTs, méta-analyses de RCTs (Bolen 2016, Karagiannis 2015), étude observationnelle (Knapen 2016)) ne suggèrent pas de risque plus élevé de cancer du pancréas suite à l'emploi d'agonistes du récepteur du GLP-1. Plus de données sont néanmoins nécessaires avant de pouvoir se prononcer de façon définitive. *(GRADE C (VERY LOW))*
L'information provenant des RCTs a été déclassée suite à l'imprécision, à la notification sélective, à la durée du suivi, et du fait que des résultats avec différents comparateurs ont été sommés. L'information provenant des études observationnelles a également été déclassée à cause de son imprécision.

3.1.7.5.1.2.6. Pancréatite

Les preuves disponibles actuellement (RCTs, méta-analyses de RCTs (Karagiannis 2015, Bolen 2016, Li 2014, Monami 2014)) ne suggèrent pas de risque plus élevé de pancréatite suite à l'emploi d'agonistes du récepteur du GLP-1. Plus de données sont néanmoins nécessaires avant de pouvoir se prononcer de façon définitive. *(GRADE C)*

La confiance du groupe bibliographique dans ces résultats est limitée principalement à cause de l'imprécision (un large intervalle de confiance qui n'exclut pas la limite où les dommages sont cliniquement pertinents), et l'exclusion dans les RCTs des patients à risque (voir « directness » dans les cadres en anglais).

3.1.7.5.1.2.7. Insuffisance cardiaque

Les preuves disponibles actuellement (méta-analyse de RCTs et études observationnelles (Li 2016)) ne suggèrent pas de risque plus élevé d'insuffisance cardiaque suite à l'emploi d'agonistes du récepteur du GLP-1. *(GRADE C)*

La confiance du groupe bibliographique dans ces résultats est limitée principalement à cause de la courte durée des études, de l'imprécision et du fait que les résultats avec plusieurs comparateurs différents étaient sommés.

Les preuves disponibles actuellement (RCTs LEADER et ELIXA) ne suggèrent pas de risque plus élevé d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suite à l'emploi de liraglutide ou de lixisénatide.

(GRADE: B to C)

La confiance du groupe bibliographique dans ces résultats est limitée principalement à cause de la population (sélectionnée très spécifiquement) et du fait que le groupe placebo recevait davantage et d'autres AD. Dans le cas du lixisénatide, l'imprécision de l'estimation limite également la confiance du groupe bibliographique.

3.1.7.5.1.2.8. Effets indésirables cardiovasculaires

De nombreuses méta-analyses évaluant les événements cardiovasculaires qui comparaient les agonistes du récepteur du GLP-1 à un placebo ou à un autre traitement antidiabétique ont été publiées (la plus récente étant celle de Wang 2016). Toutes avaient le même problème : elles ont inclus des études qui n'étaient pas conçues pour examiner ce critère de jugement, des études de courte durée et elles ont sommé des RCTs avec différents traitements concomitants et comparateurs. Aucune de ces méta-analyses n'a pu détecter un risque cardiovasculaire plus élevé entre un agoniste du récepteur du GLP-1 et un comparateur. Le groupe bibliographique a décidé de ne pas rapporter ces études en détail.

Plus d'information sur les événements cardiovasculaires peut être retrouvé dans les chapitres sur chacun des agonistes du récepteur du GLP-1.

3.1.7.5.2. Avis de l'expert (Goderis 2016)

Autres effets secondaires potentiels des agonistes du récepteur du GLP-1 : une attention accrue doit être portée à des effets secondaires potentiellement graves tels que la pancréatite, le cancer du pancréas et le cancer de la thyroïde. (Elashoff 2011) Des cas de pancréatite et de cancer de la thyroïde ont été rapportés dans les expérimentations animales (sur souris). Des descriptions isolées (case reports) de pancréatite ont été publiées. Jusqu'à présent cependant, on ne trouve pas d'indications selon lesquelles les agonistes du récepteur du GLP-1 comporteraient réellement chez les personnes un risque accru de ces complications. On n'a pas non plus trouvé d'association avec d'autres complications potentielles telles que des fractures osseuses et un cancer colorectal. Il convient toutefois de rester prudent étant donné la durée relativement courte des études et la faible qualité de la preuve *(GRADE C (LOW to VERY LOW))*.

Jusqu'à présent, il n'y a pas non plus d'indication selon laquelle les agonistes du récepteur du GLP-1 seraient associés à un risque accru d'insuffisance cardiaque. Toutefois, la qualité de la preuve est faible *(GRADE C)* (Étude de la littérature par Farmaka en date du 17 novembre 2016).

Résumé et conclusion

Sur la base des preuves disponibles à ce jour – qui ne sont pas toujours de niveau très élevé comme le montre l'étude de la littérature - tous les agonistes du récepteur du GLP-1 doivent être considérés comme sûrs. A ce jour, il n'y a aucun risque cardiovasculaire associé à l'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1. Les preuves disponibles tendent plutôt dans le sens opposé. Les complications potentiellement redoutées, comme un risque accru de cancer de la thyroïde, de pancréatite et de cancer du pancréas, ne sont pour l'heure pas confirmées par des études cliniques chez l'homme. La prudence et un suivi ultérieur en cette matière restent de mise. Un suivi à long terme dans les grandes cohortes de patients traités devrait apporter des éléments permettant de conclure. Une autre caractéristique est celle du risque minime d'hypoglycémie. Les hypoglycémies sévères sont rares et sont survenues à une seule exception en association avec des agents antidiabétiques connus pour produire un tel effet secondaire (sulfonylurées ou insuline).

Tous les agonistes du récepteur du GLP-1 ont des effets secondaires gastro-intestinaux fréquents, tels que nausées, vomissements et diarrhée. L'effet secondaire le plus fréquemment observé est la survenue de nausées passagères, qui peuvent résulter d'un retard de la vidange gastrique. Tous les symptômes gastro-intestinaux sont, du reste, le plus souvent de nature transitoire et dose-dépendante. En soi, ces effets secondaires ne sont pas dangereux mais peuvent conduire à l'arrêt du traitement. Des préparations à courte durée d'action présentent plus de risque d'effets secondaires gastro-intestinaux que les préparations à longue durée d'action. Des effets secondaires gastro-intestinaux apparaissent également plus fréquemment avec des agonistes du récepteur du GLP-1 que lors de traitement à l'insuline (glargine), à la (sita)gliptine, aux sulfonylurées (glimépiride). L'ajout d'un agoniste du récepteur du GLP-1 à un traitement existant (par exemple, à la metformine) ne semble pas induire plus d'effets secondaires qu'en monothérapie.

Il y a des différences entre les agonistes du récepteur du GLP-1. Les préparations à plus longue durée d'action présentent moins d'effets secondaires gastro-intestinaux (une fois par semaine > une fois par jour > deux fois par jour). Une initiation de traitement à faible dose et avec un titrage de la dose des préparations de plus courte durée réduisent également le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux.

Un autre problème qui se présente fréquemment consiste en l'apparition de réactions au niveau des sites d'injection. Ces réactions apparaissent davantage avec des agonistes du récepteur du GLP-1 qui sont administrés une fois par semaine. Le dulaglutide semble toutefois faire exception à cette règle.

En ce qui concerne les infections des voies respiratoires supérieures, le mécanisme par lequel les agonistes du récepteur du GLP-1 agissent n'est pas clarifié à ce jour. Les chiffres cohérents donnés dans les différentes études suggèrent qu'il s'agit d'un « effet de classe » dont il faut tenir compte lors du choix du médicament antidiabétique chez le patient individuel.

Quelques interactions médicamenteuses ont été rapportées mais aucune n'était sévère. En ce qui concerne cet aspect du traitement également, les agonistes du récepteur du GLP-1 semblent être des molécules fiables.

En ce qui concerne l'insuffisance rénale chronique, l'exénatide est contre-indiqué si le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est inférieur à 30 mL/minute. La prudence est de rigueur pour d'autres préparations.

3.1.7.5.3. Conclusion du jury

Le jury souligne la mauvaise qualité des études qui rapportent les effets secondaires et le dessin qui n'est pas prévu pour évaluer les données de sécurité ce qui explique l'absence fréquente d'analyse statistique pour ces effets. En outre les études sont de durée courte et ne permettent pas d'évaluer des effets rares survenant des années après l'exposition au médicament

- Les agonistes du récepteur du GLP-1 semblent être des molécules relativement sûres, qui présentent principalement des **effets indésirables gastro-intestinaux** plus fréquents que les autres classes de médicaments antidiabétiques. Cet effet est probablement lié au retard de vidange gastrique et les molécules à courte durée d'action exénatide bid et lixisénatide y semblent plus fréquemment associées (avis d'expert). Ces effets s'améliorent avec le temps.

- Les **réactions au site d'injection** semblent peu sévères mais plus fréquentes avec les agonistes du récepteur du GLP-1 à longue durée d'action, excepté le dulaglutide. (avis d'expert). Les **hypoglycémies** ne semblent pas une préoccupation majeure avec cette classe de médicaments. Néanmoins au sein d'associations médicamenteuses comprenant de l'insuline ou un sulfamidé hypoglycémiant, ils augmentent le risque par rapport à de l'insuline ou à un sulfamidé hypoglycémiant pris seul. Il faut ajouter que l'évaluation du risque d'hypoglycémie médicamenteuse est fortement influencée par le type de patients recrutés, les objectifs thérapeutiques et le type de traitement comparateur utilisé

- Certains agonistes du récepteur du GLP-1 peuvent entrainer **l'apparition d'anticorps neutralisants** qui pourraient en théorie limiter l'efficacité de ces molécules et causer un risque accru de réaction locale. Le jury n'a pas d'information sur les répercussions cliniques de cette constatation. Le jury estime qu'il n'y a pas de raison de doser ces anticorps mais qu'en cas de réponse clinique diminuée, le traitement doit être adapté.

- Pour **l'insuffisance cardiaque congestive**, les études ELIXA et LEADER ont fourni des données rassurantes quant à l'absence de risque supplémentaire *(GRADE C to B)*.

- Plusieurs effets physiologiques de ces molécules comme une légère accélération du rythme cardiaque, une action trophique sur les cellules bêta pancréatiques et C thyroïdiennes, ainsi que des données de cancer chez l'animal ont soulevé des inquiétudes par rapport à un risque accru de pancréatite, de cancer du pancréas et de la thyroïde. Jusqu'à présent, avec un recul limité à quelques années, on n'a pas observé d'augmentation de la fréquence de ces pathologies chez les patients traités dans le cadre des études cliniques. En outre, les quelques études observationnelles réalisées et les surveillances (passives) des agences de médicaments n'ont pas mis en évidence de signal d'augmentation de ce type de pathologie chez les patients traités. Néanmoins, la prudence reste de mise parce qu'aucune étude n'a été conçue pour répondre à ces questions et l'EMA a bien précisé qu'à l'heure actuelle, on ne peut pas conclure formellement à l'absence d'un lien entre ces pathologies et l'administration de ces médicaments. (EMA Press release 26 July 2013)

3.2. Quelles sont les associations rationnelles avec d'autres médicaments antidiabétiques ?

3.2.1. Que dit l'étude de la littérature?

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

Tableau 38. *Résumé des médicaments de premier choix à chaque étape d'un traitement du diabète.*

	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)**	

En vert : étapes lors desquelles un agoniste du récepteur du GLP-1 est un choix possible selon les GPC. LoE: level of evidence. GoR: grade of recommendation.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.2.1.2. Quelles sont les combinaisons rationnelles avec d'autres antidiabétiques ?

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

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

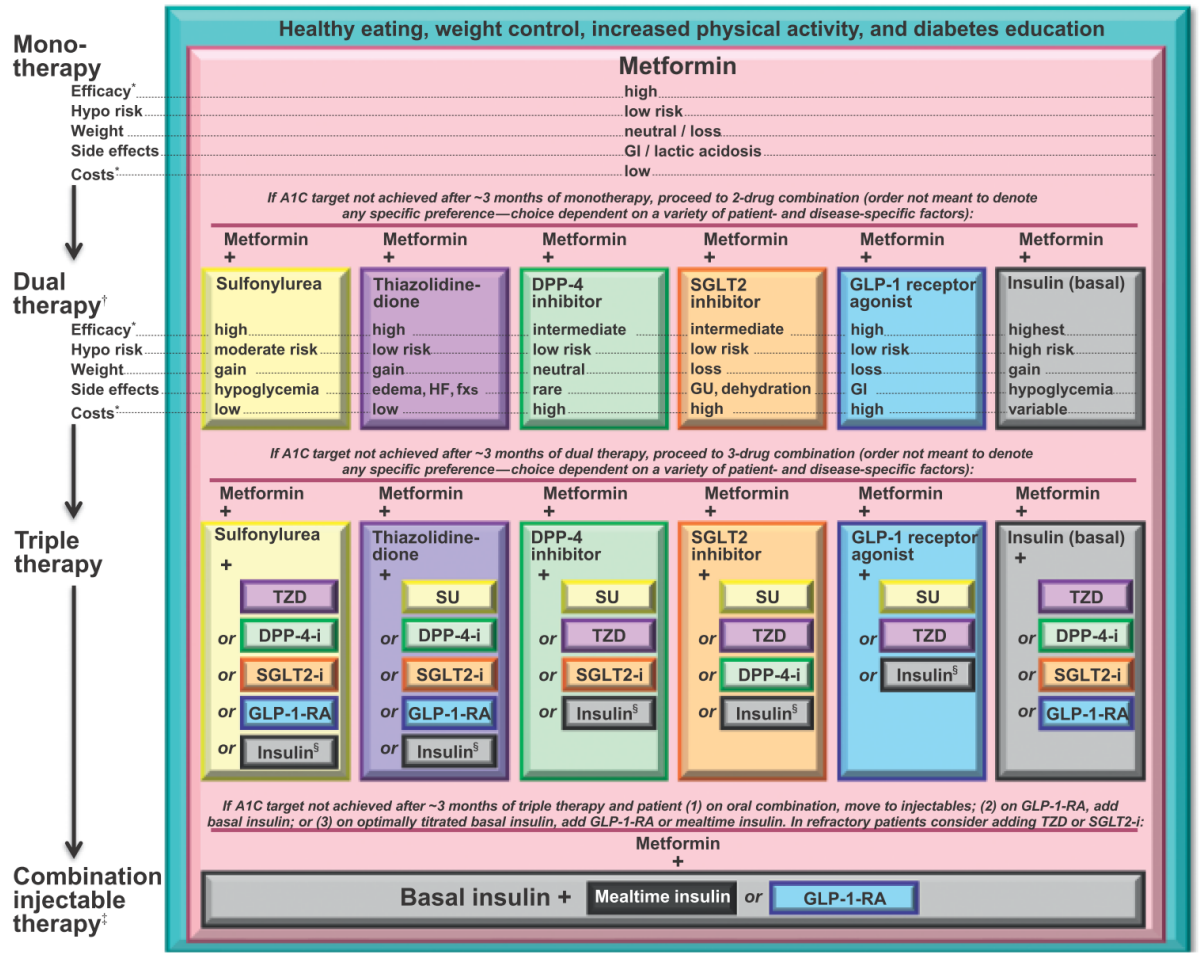
Si une insuline basale et un agoniste du récepteur du GLP-1 sont combinés, Domus Medica 2015 recommande de maintenir la thérapie par sulfamidés hypoglycémiants et la metformine.

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

3.2.2. Avis de l'expert (Nobels 2016)

Selon l'expert, la prise de position de l'ADA-EASD offre un repère concret pratique (tableau 22) (Inzucchi 2015b). Il est possible de parcourir ce graphique verticalement (intensifier le traitement) ou horizontalement (modifier le traitement en cas d'effet insuffisant ou d'effets indésirables trop importants).

Tableau 22. *GPC ADA/EASD (Inzucchi 2015b)*



3.2.3. Conclusion du jury

Le jury suit tant les guides de pratique clinique que l'opinion de l'expert pour affirmer que toutes les combinaisons sont possibles sauf la combinaison de l'agoniste du récepteur du GLP-1 avec un DPP4 et de l'agoniste du récepteur du GLP-1 avec les inhibiteurs du SGLT2 parce qu'ils agissent via le même mécanisme et parce que nous ne disposons actuellement que d'une seule étude en la matière. A l'heure actuelle, aucun agrément de l'EMA n'a été délivré pour la combinaison SGLT2/agoniste du récepteur du GLP-1.

Comme il ressort du tableau de l'ADA-EASD, non seulement le message « DANS » le tableau est important mais le texte situé à gauche du tableau l'est tout autant (efficacy-hypo risk-weight-cost-side effects). Il y apparaît clairement que l'appréciation de la situation clinique individuelle est très importante pour s'assurer d'un choix rationnel.

Comme le diabète est une maladie évolutive avec épuisement progressif des cellules bêta, le jury tient à souligner qu'une combinaison rationnelle à un stade donné du traitement ne doit pas être définitive mais que d'autres combinaisons rationnelles sont également possibles au cours de l'évolution ultérieure de la maladie.

Le jury suit ici tant la littérature que les experts pour affirmer qu'il n'existe pas de combinaison rationnelle de premier choix qui se fonde sur des caractéristiques du produit *(forte recommandation).*

Des caractéristiques pharmaco-économiques et des caractéristiques individuelles du patient peuvent également dicter un bon choix.

3.3. Quelle est la population cible ?

3.3.1. Que dit l'étude de la littérature?

3.3.1.1. Groupes spécifiques – Insuffisance rénale

Pour les personnes diabétiques et en insuffisance rénale avec un DFG <45 mL/minute, le guide de pratique ERBP 2015 recommande la metformine en première ligne, avec une dose adaptée à la fonction rénale (1.500-850 mg/jour pour une IRC stade 3, 500 mg/jour pour une IRC stade 4, à considérer avec prudence en cas d'IRC stade 5).

La seconde étape est de rajouter un médicament avec un faible risque d'hypoglycémie, un agoniste du récepteur du GLP-1 pouvant être une des options.

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

3.3.1.2. Groupes spécifiques – Autres

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

3.3.2. Avis de l'expert (Mathieu 2016, Nobels 2016, Goderis 2016)

3.3.2.1. Mathieu

En Belgique, les patients atteints d'un diabète de type 2 avec contrôle insuffisant de la glycémie sous metformine et sulfonylurée ainsi que sous traitement à l'insuline basale peuvent prétendre à un remboursement.

Dans l'algorithme de l'ADA-EASD, on affirme que les agonistes du récepteur du GLP-1 peuvent être choisis pour les patients sous monothérapie de metformine lorsque le taux de HbA_{1C} après 3 mois est >7% (2^{e} ligne), pour les patients pour lesquels une thérapie avec toute combinaison de metformine et d'agents hypoglycémiants autres qu'à base d'incrétine est insuffisante pour maintenir le taux de HbA_{1C} en dessous de 7% (combinaison de metformine + sulfonylurée, metformine + thiazolidinedione, metformine + SGLT2-inhibiteur, metformine + insuline « basale ») (3^{e} ligne) et finalement lorsque l'insuline basale est insuffisante comme alternative pour l'ajout d'un bolus d'insuline (4^{e} ligne) (Inzucchi 2015c). Une mise à jour de cet algorithme est actuellement en cours.

3.3.2.2. Nobels

Quelles considérations interviennent dans le choix d'un agoniste du récepteur du GLP-1 ? Comme la plupart des patients préfèrent les médicaments per os aux injections, dans la pratique l'on recourt généralement aux agonistes du récepteur du GLP-1 lorsque l'on ne parvient pas à maîtriser le diabète

à l'aide d'antidiabétiques oraux. A ce moment, on a le choix entre injections d'agonistes du récepteur du GLP-1 ou injection d'insuline. Les agonistes du récepteur du GLP-1 offrent de nombreux avantages par rapport à l'insuline. Pour un même effet sur le taux de HbA_{1c}, ils produisent de meilleurs effets sur le poids et engendrent moins de risque d'hypoglycémie. Certains produits ne doivent être injectés qu'une seule fois par semaine. Ils n'exigent pas d'ajustement du titrage en fonction de la glycémie. Ils exigent seulement un autocontrôle limité de la glycémie, surtout pour pouvoir adapter la dose de sulfonylurées (en cas de combinaison avec des sulfonylurées) afin de prévenir l'hypoglycémie. Les agonistes du récepteur du GLP-1 sont plus chers qu'une injection d'insuline à action lente mais la différence est moins importante si vous tenez compte du fait que l'insulinothérapie nécessite plus de suivi du médecin (titration de la dose), plus d'accompagnement/d'enseignement, un autocontrôle plus intensif et plus souvent l'implication quotidienne d'une infirmière à domicile.
Des arguments supplémentaires plaident en faveur de l'agoniste du récepteur du GLP-1, tels que l'obésité morbide et l'exercice d'une profession où l'hypoglycémie peut conduire à des situations dangereuses (telles que chauffeur, pilote, travailleur en hauteur, chirurgien, policier, etc.). Les patients présentant une obésité morbide présentent généralement une importante insulinorésistance. En utilisant de l'insuline, ils peuvent tomber dans un cercle vicieux de résistance accrue par une hausse de la prise de poids lors de l'augmentation de la dose d'insuline.

Un traitement à l'insuline est préférable dans les situations suivantes :
- chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux et/ou une gastroparésie diabétique (GD) connue étant donné que les agonistes du récepteur du GLP-1 induisent un ralentissement de la vidange gastrique et de fréquents effets secondaires gastro-intestinaux.
- chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (DFGe <30 mL/minute).
- chez les patients âgés fragiles parce que l'on ne veut pas induire chez eux des nausées et une inhibition de l'appétit.
- en cas de glycémie élevée associée à des phénomènes cataboliques (amaigrissement). Dans ce cas, de l'insuline doit être administrée pour briser la glucotoxicité et il convient alors de voir si le diagnostic de diabète de type 2 est bien correct (ou s'il ne s'agit pas d'un diabète de type 1). À un taux élevé de HbA_{1C} sans phénomènes cataboliques, les agonistes du récepteur du GLP-1 peuvent induire une belle diminution du taux de HbA_{1C} et méritent donc d'être envisagés.

Soupeser les avantages et les désavantages n'est pas toujours facile. Au travers du parcours de soins du diabète, l'endocrinologue peut assister le médecin généraliste dans ce choix.

Dans certaines situations, il peut être utile d'activer plus rapidement les agonistes du récepteur du GLP-1, en bithérapie et même en monothérapie.
- En cas de contre-indication relative des sulfonylurées, une combinaison de la metformine avec un agoniste du récepteur du GLP-1 peut offrir un très bon choix, par exemple.
    - en cas d'exercice d'une profession dans laquelle l'hypoglycémie peut conduire à des situations dangereuses, nous cherchons à éviter l'hypoglycémie en administrant des sulfonylurées (et de l'insuline),
    - chez les patients présentant une obésité morbide, nous voulons éviter la prise de poids par des sulfonylurées (et de l'insuline). Par exemple, chez un patient diabétique du type 2, où une chirurgie bariatrique est envisagée afin d'amener une rémission du diabète, il peut s'avérer utile d'essayer d'abord une thérapie conservative à la metformine et un agoniste du récepteur du GLP-1, vu que chez certains « responders » cela peut induire une baisse de poids prononcée (Diamant 2010).
- Chez les patients qui ne parviennent pas à prendre leurs médicaments par voie orale (par exemple, suite à des troubles cognitifs), 1 injection d'agonistes du récepteur du GLP-1 par semaine (éventuellement par une infirmière à domicile) peut offrir une solution. Dans ce cas, l'agoniste du récepteur du GLP-1 devrait donc être utilisé en monothérapie.

Dans ces situations, les critères de remboursement belges actuels ne prévoient pas d'indemnité.

3.3.2.3. Goderis

Contre-indications

- Les agonistes du récepteur du GLP-1 sont contre-indiqués chez les patients diabétiques du type 1 et en cas d'antécédents de pancréatite.
- L'exénatide (2 x/jour et 1x/semaine) et le lixisénatide ne peuvent pas être utilisés.
    - En cas d'insuffisance rénale (DFGe <30 mL/minute).
    - En cas de troubles gastro-intestinaux graves (par exemple, gastroparésie).
- Le liraglutide, l'albiglutide, le dulaglutide et l'exénatide 1x/semaine sont contre-indiqués chez des patients qui ont des antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou de néoplasie endocrinienne.
- Le liraglutide, l'albiglutide et le dulaglutide doivent être utilisés avec la prudence requise chez des patients atteints de néphropathie chronique.

Dans une revue (Giorda 2014), les auteurs avertissent que « des données concrètes un peu plus larges pour le liraglutide par rapport à l'exénatide ou au lixisénatide ne suffisent pas pour justifier son utilisation lors d'une insuffisance rénale grave ». La même revue déclare également que l'on dispose de très peu de données concernant la sécurité de ces produits en cas d'insuffisance hépatique.

3.3.3. Conclusion du jury

Dans la littérature, on trouve très peu d'informations utiles concernant la population cible idéale pour les agonistes du récepteur du GLP-1 parce que les études sont réalisées sur une population pour laquelle des sous-groupes prédéfinis n'ont pas été spécifiés et aucune étude n'a inclus des sous-groupes homogènes de patients dans l'objectif de permettre de mieux définir des populations cibles.

C'est la raison pour laquelle les experts et les guides de pratique clinique suggèrent la nécessité d'évoluer vers une approche individuelle dans le traitement des patients diabétiques du type 2 *(GRADE C, faible recommandation).*

Ce qui est clair cependant, ce sont les effets et les effets indésirables décrits dans les études.

Le jury constate qu'aucune population cible spécifique ne peut être définie à partir des études.

Les patients présentant des contre-indications absolues aux agonistes du récepteur du GLP-1 sont exclus.
Les contre-indications sont les suivantes :

- Des antécédents de pancréatite.
- L'exénatide (2 x/jour et 1 x/semaine) et le lixisénatide ne peuvent pas être utilisés
    - en cas d'insuffisance rénale (DFGe <30 mL/minute)
    - en cas de troubles gastro-intestinaux graves (p. ex. gastroparésie)
- Le liraglutide, l'albiglutide, le dulaglutide et l'exénatide 1 x/semaine sont contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou de Syndrome de néoplasie endocrinienne multiple.
- Le liraglutide, l'albiglutide et le dulaglutide doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

3.4. Comment suivre l'efficacité thérapeutique de ces médicaments ?

3.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

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

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

3.4.2. Avis de l'expert

A la question pour le jury portant sur la façon dont la médication doit être suivie, le professeur Nobels répond que, comme pour tous les autres antidiabétiques, cela se fait par un suivi du taux de HbA_{1C}. Dans le cas de traitement par agonistes du récepteur du GLP-1, cela se fait également par un suivi du poids : s'il n'y a pas de prise de poids ultérieure, le traitement peut être poursuivi.
Il suggère que l'arrêt du traitement est indiqué si aucune amélioration notable n'est observée dans les 3 mois.

3.4.3. Conclusion du jury

Le jury peut suivre les guides de pratique clinique dans leur suggestion de procéder, comme pour tous les antidiabétiques, à un suivi du taux de d'HbA_{1c} tous les 3 mois. *(Avis d'experts, forte recommandation).* Si le taux de HBA_{1c} est déjà depuis longtemps sous contrôle, un suivi 2-3 x/an peut être suffisant *(GRADE C, faible recommandation).*

Le jury suit également la recommandation de NICE déclarant que la recherche d'une baisse du taux de HbA_{1c} de 1% après 6 mois constitue une bonne cible *(GRADE C, faible recommandation).*

Le jury souhaite ajouter que, pour éviter l'inertie thérapeutique, il est préférable de ne pas forcer le patient à s'en tenir à une thérapie (combinée) particulière si les objectifs ne sont pas atteints vu les nombreuses possibilités existantes *(GRADE C, faible recommandation).*

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

4.1. Que dit l'étude de la littérature?

Quelles sont les combinaisons rationnelles avec d'autres antidiabétiques?

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

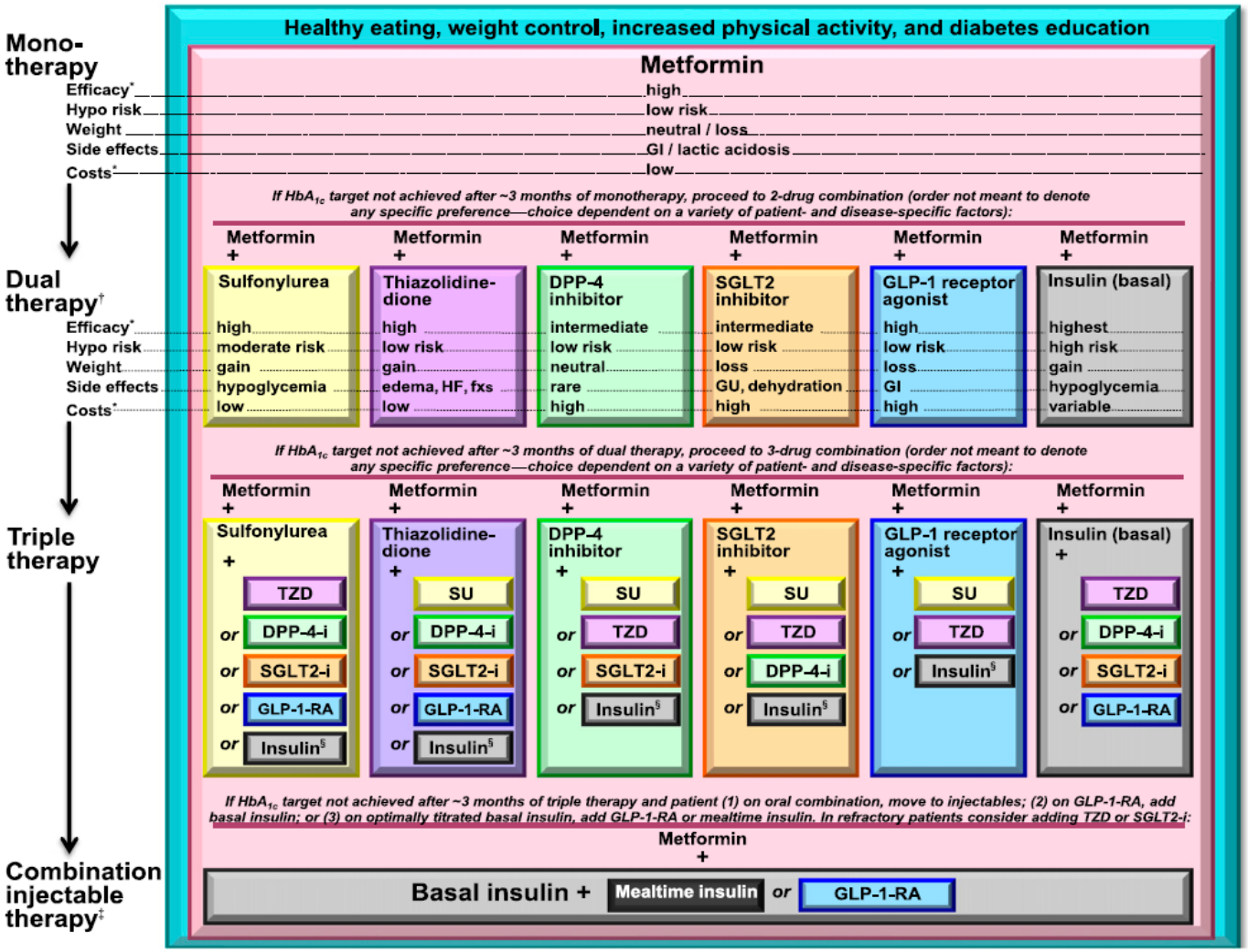
ADA 2016 et EASD/ADA 2015 recommandent de combiner la metformine et un agoniste du récepteur du GLP-1avec un sulfamide hypoglycémiant, un diurétique thiazidique ou une insuline basale. La combinaison de metformine, d'insuline basale et d'agoniste du récepteur du GLP-1 est également recommandée.

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

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

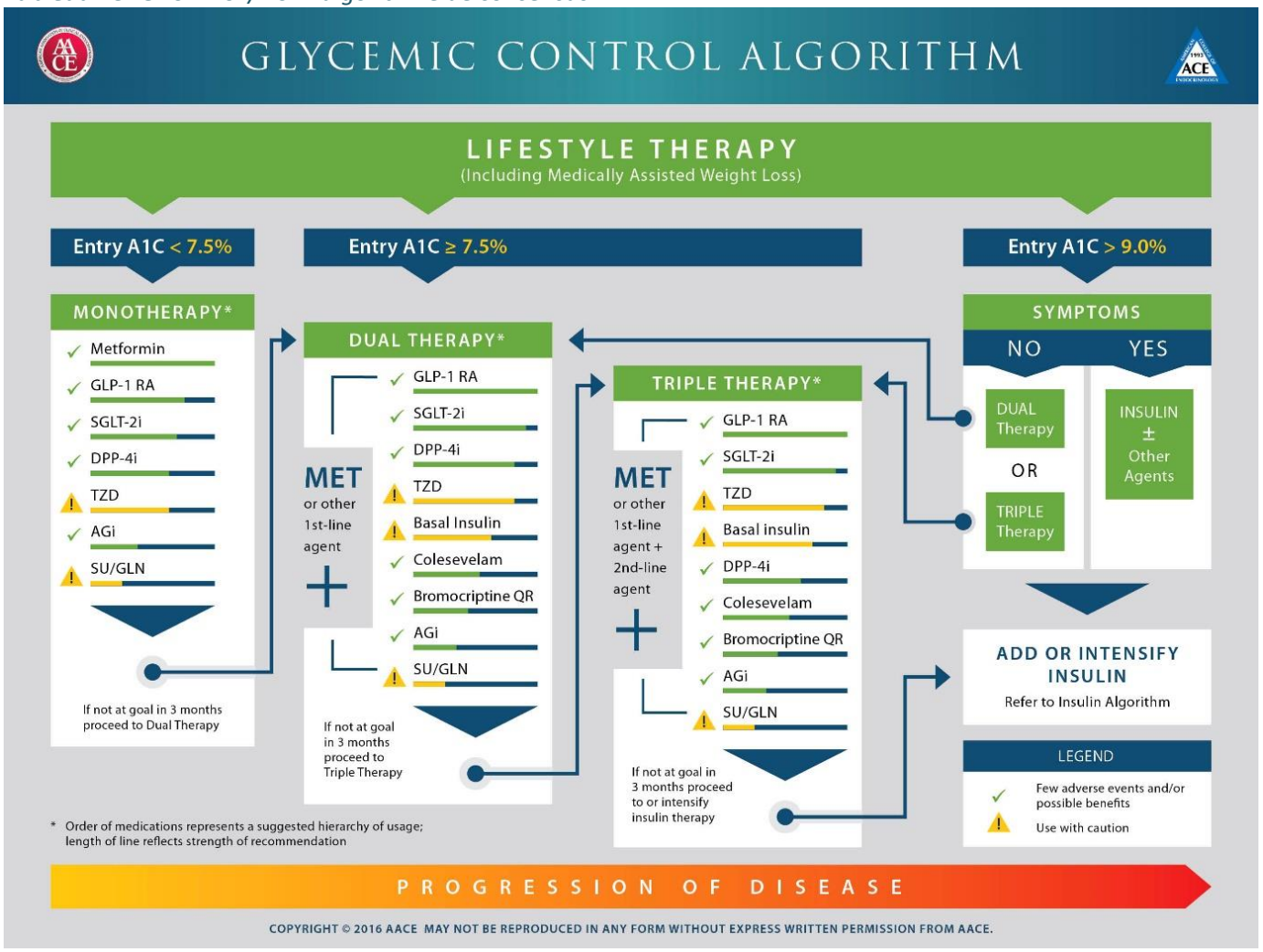
Le tableau ci-dessous, qui a également été cité par un certain nombre d'experts, provient du guide de pratique clinique de l'ADA/EASD de 2015.

Tableau 22. *GPC ADA/EASD : algorithme de consensus*



Le tableau ci-dessous provient du guide de pratique clinique de l'AACE/ACE.
Le jury a choisi le tableau du guide de pratique clinique 2016, cité par l'expert, en remplacement du tableau du guide de pratique clinique 2015, que l'on trouve dans l'étude de la littérature.

Tableau 23. *GPC AACE/ACE : algorithme de consensus*



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

Combinatie van twee geneesmiddelen

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.

	Metformine + sulfonylurea	Metformine + thiazolidinedione	Metformine + DPP-4-inhibitor	Metformine + SGLT2-inhibitor	Metformine + GLP-1-receptor-agonist	Metformine + 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, dehydratatie	gastro-intestinaal	hypoglycemie
Kostprijs	laag	laag	hoog	hoog	hoog	variabel

Combinatie van drie geneesmiddelen

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.

Metformine + sulfonylurea +	Metformine + thiazolidinedione +	Metformine + DPP-4-inhibitor +	Metformine + SGLT2-inhibitor +	Metformine + GLP-1-receptor-agonist +	Metformine + insuline (meestal basaal) +
TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
of DPP-4-inhibitor	of DPP-4-inhibitor	of TZD	of TZD	of TZD	of DPP-4-inhibitor
of SGLT2-inhibitor	of SGLT2-inhibitor	of SGLT2-inhibitor	of DPP-4-inhibitor	of insuline	of SGLT2-inhibitor
of GLP-1-RA	of GLP-1-RA	of insuline	of insuline		of GLP-1-RA
of insuline	of insuline				

Meer complexe insulinestrategie

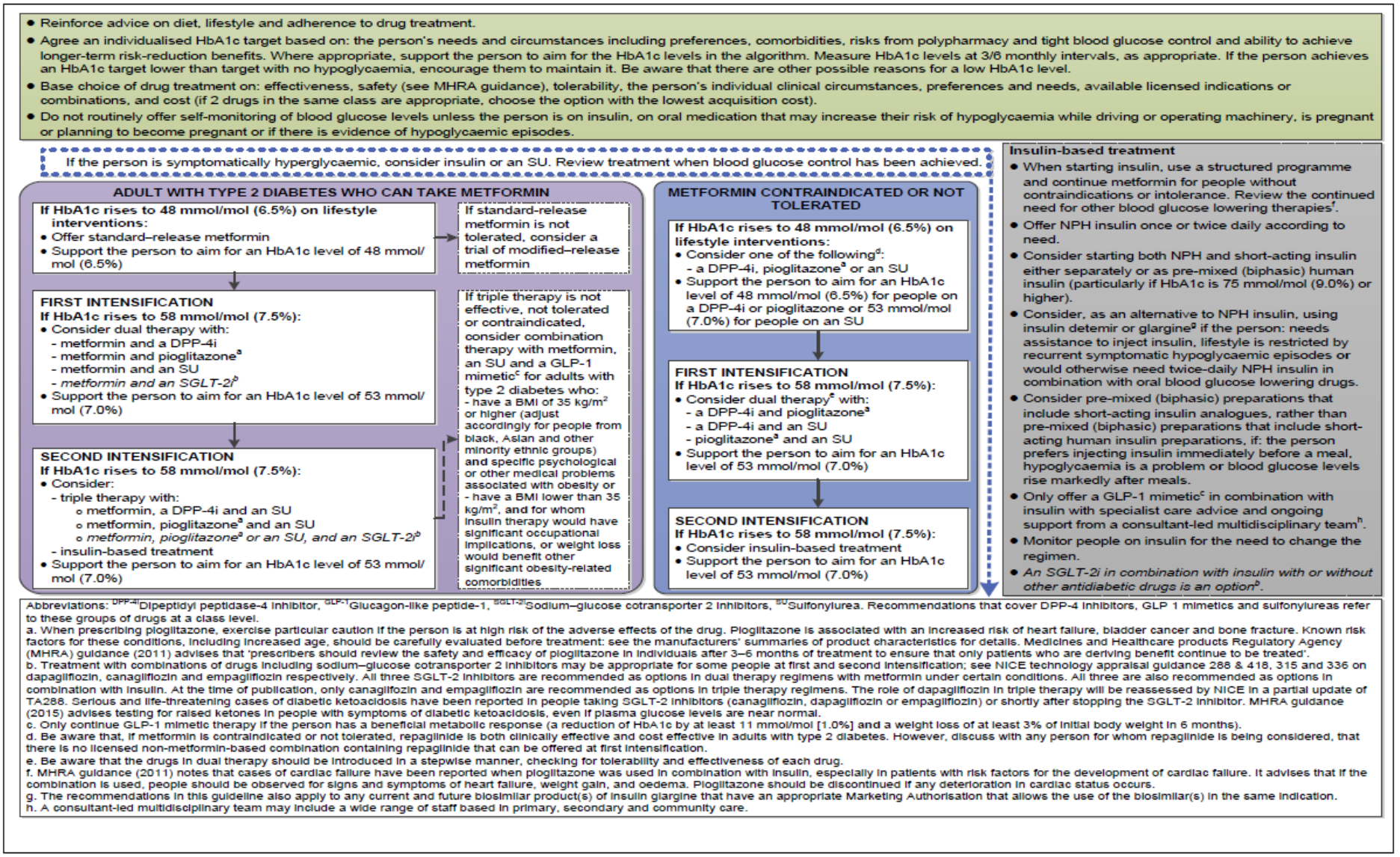
Als de HbA1c-doelstelling na zowat 3 maanden combinatietherapie niet is bereikt en de patiënt a) een orale combinatie krijgt, vervang dit door injecties; b) GLP-1-RA krijgt, voeg basaal insuline toe; of c) optimaal getitreerde insuline krijgt, voeg GLP-1-RA of maaltijdinsuline toe. Bij refractaire patiënten, overweeg TZD of SGLT2-I toe te voegen.

Metformine + basaal insuline + (maaltijdinsuline *of* GLP-1-receptoragonist)

Bron: American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;37.

NICE National Institute for Health and Care Excellence

Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes



'Type 2 diabetes in adults: management', NICE guideline NG28 (December 2015)

© National Institute for Health and Care Excellence 2015. All rights reserved.

4.2. Avis de l'expert (Buysschaert 2016, Mathieu 2016, Nobels 2016, Van Gaal 2016)

4.2.1. Généralités

4.2.1.1. Nobels

L'étude de la littérature nous apprend que les agonistes du récepteur du GLP-1 ont été étudiés en détail. Les études sont de qualité variable mais montrent globalement que les agonistes du récepteur du GLP-1 sont efficaces et sûrs et que, comme tous les produits, ils présentent des avantages et des inconvénients.

- Ils induisent une bonne réduction du taux de HbA_{1c}.
- Ils n'induisent aucune hypoglycémie importante (en monothérapie ou en combinaison avec d'autres médicaments qui n'induisent pas d'hypoglycémie).
- Ils ont un effet bénéfique sur le poids.
- Ils ont des effets secondaires spécifiques : troubles gastro-intestinaux et réactions cutanées locales. Les troubles gastro-intestinaux apparaissent le plus souvent au début du traitement et s'améliorent généralement ensuite.
- Ils peuvent être utilisés en cas d'insuffisance rénale (jusqu'à un DFGe de 30 mL/minute).
- Ils doivent être injectés, certaines substances seulement une seule fois par semaine (ce qui est théoriquement bien pour l'observance du traitement).
- Ils exigent seulement un enseignement technique limité du patient. Comme ils n'induisent que peu de risques d'hypoglycémie (uniquement en combinaison avec des sulfamidés hypoglycémiants ou de l'insuline), ils ne nécessitent aucun autocontrôle glycémique ou un autocontrôle glycémique limité.
- Ils sont sûrs au niveau cardiovasculaire, comme il ressort de trois études qui ont montré un effet neutre (ELIXA) à favorable (LEADER, SUSTAIN-6) (Pfeffer 2015, Marso 2016a, Marso 2016b).
- Nous n'avons aucune certitude quant aux effets à long terme (durée des études de sécurité de 2-4 ans) mais on dispose déjà d'une expérience d'utilisation convenable (Byetta est sur le marché des États-Unis depuis 2005).

Les agonistes du récepteur du GLP-1 ont été étudiés à tous les stades du diabète de type 2. Des études contre placebo montrent qu'ils sont efficaces depuis la monothérapie jusqu'à la thérapie combinée avec une insuline basale (dans 1 étude au liraglutide même en combinaison avec 4 injections). Ces études montrent des effets bénéfiques sur le taux de HbA_{1c} et sur le poids et ne montrent aucune augmentation du risque d'hypoglycémie. Les études contre comparateurs actifs montrent une efficacité par rapport aux hypoglycémiants oraux, à l'insuline basale, à une insuline mixte et une insuline prandiale. Ces études montrent l'équivalence clinique générale en ce qui concerne le taux de HbA_{1c} (différences minimes, seulement résultat clairement supérieur aux inhibiteurs de la DPP4), également dans le diabète de type 2 avancé par rapport à l'insuline. Ils produisent généralement un meilleur effet sur le poids que le comparateur (effet comparable à la metformine) et induisent généralement moins d'hypoglycémie que l'insuline et les sulfamidés hypoglycémiants. Aucune étude n'a été réalisée sur la combinaison avec des inhibiteurs de la DPP4 (ceux-ci agissent par le même système GLP-1 de sorte que la combinaison n'est pas logique) et avec des inhibiteurs du SGLT2.

Les effets moyens des médicaments sont comparés dans les études. Dans la pratique, cependant, il peut y avoir des différences significatives d'un patient à l'autre. La plupart des études portant sur les agonistes du récepteur du GLP-1 ne donnent pas de répartition de données individuelle. Lorsqu'elle est quand même reproduite, on voit qu'il y a un petit groupe dans lequel aucun effet n'est constaté

(Diamant 2010). Dans le grand groupe à effet bénéfique, l'on constate une grande variation. Chez certains, le taux de HbA_{1c} chute de 0,5%, chez d'autres de 4%. Pour certains, le poids ne connaît qu'une baisse minime, d'autres perdent 15 kg en quelques mois. L'effet sur le taux de HbA_{1c} peut s'expliquer partiellement par la valeur de départ. Plus le taux de HbA_{1c} initial est élevé, plus l'effet sera important (un phénomène que l'on peut également observer avec d'autres médicaments). On ne peut prédire quel sera l'effet sur le poids (il n'y a, par exemple, pas de relation avec le poids initial).

Avec d'autres médicaments, on constate de telles différences individuelles, non seulement en ce qui concerne les effets mais aussi en ce qui concerne les effets secondaires. Plus de recherches sont nécessaires sur les facteurs génotypiques (pharmacogénomique) et phénotypiques prédictifs.

4.2.1.2. Mathieu

Les agonistes du récepteur du GLP-1 occupent une place prometteuse dans l'algorithme des produits hypoglycémiants tels que proposés par l'ADA-EASD et sont utilisés par de nombreux organismes scientifiques (Inzucchi 2015c). L'efficacité de ces médicaments dépasse celle des hypoglycémiants (baisses du taux de HbA_{1c} entre 0,5 et 2%) parce que ces substances ont également un effet de réduction du poids (entre 0,5 et > 5 kg) et un effet d'abaissement de la pression artérielle (jusqu'à 5 mmHg de la pression systolique) (Uccellatore 2015). Le risque d'hypoglycémie de ces produits, s'ils ne sont pas combinés avec des sulfamidés hypoglycémiants ou de l'insuline, est très faible voire inexistant et leur profil de sécurité se limite aux troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements), aux calculs biliaires et à un risque légèrement accru de pancréatite (Meier 2016).

4.2.2. Place des agonistes du récepteur du GLP-1 dans l'algorithme de traitement

4.2.2.1. Nobels

Les agonistes du récepteur du GLP-1 sont généralement mentionnés dans les guides de pratique clinique comme une possibilité d'option après un échec de monothérapie.

Le diabète de type 2 est une affection progressive s'accompagnant d'une régression progressive de la fonction des cellules bêta. Le traitement doit être augmenté graduellement. Généralement, dans les guides de pratique clinique, on reste dans la lignée des anciens traitements mais les agonistes du récepteur du GLP-1 ont rapidement acquis une place prépondérante dans les feuilles de route des guides de pratique clinique (Tableau 39). Le guide de pratique clinique de l'AACE/ACE place les agonistes du récepteur du GLP-1 parmi les possibilités de choix de la phase 1. La plupart des autres guides de pratique clinique les donnent comme option à partir de la phase 2 (donc en bithérapie après l'échec de la metformine).

Tableau 39. *Résumé des médicaments de premier choix à chaque étape d'un traitement du diabète. (Adapté à partir de la table 38 du résumé de la recherche systématique dans la littérature (voir point 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)**	

En vert, étapes auxquelles un agoniste du récepteur du GLP-1 est un choix possible selon les GPC concernés. Le GPC belge de Domus Medica est surlignée en vert à partir d'une bithérapie parce que l'AR GLP-1 est donné comme étape possible en bithérapie mais non retenu comme recommandé en raison d'un non remboursement en Belgique à ce stade.

La position prépondérante des agonistes du récepteur du GLP-1 (et d'autres nouvelles classes telles que les inhibiteurs de la DPP4 et les inhibiteurs du SGLT2) dans les guides de pratique clinique est également attribuable aux inconvénients que présentent les « anciens » traitements.

La metformine reste un bon choix. Elle n'est pas onéreuse et peut déjà compter sur une longue expérience d'utilisation. Elle est efficace, n'induit pas d'hypoglycémie et a un effet neutre sur le poids. L'étude UKPDS a montré un effet bénéfique sur les complications microvasculaires et macrovasculaires (mais la qualité de cette étude ne répond pas aux normes actuelles des études RCT)

(UKPDS Group 1998a). La metformine n'induit pas d'accélération de l'extinction des cellules bêta (Kahn 2006). Comme elle n'induit pas d'hypoglycémie, elle peut être utilisée sans autocontrôle de la glycémie. La metformine induit des effets secondaires gastro-intestinaux (du même ordre de grandeur que les agonistes du récepteur du GLP-1 dans les études comparatives). Elle ne peut être utilisée en cas d'insuffisance rénale sévère (DFGe <30 mL/minute).

Les sulfamidés hypoglycémiants (sulfonylurées) sont peu onéreuses et comptent déjà un long passé d'utilisation. Elles induisent une stimulation continue de la sécrétion d'insuline endogène. Les glinides agissent par l'intermédiaire du même récepteur sulfonylurée sur les cellules bêta et peuvent être considérées comme analogues. L'étude UKPDS a montré un effet bénéfique sur les complications microvasculaires, pas sur les complications macrovasculaires (UKPDS Group 1998b). Les sulfamidés hypoglycémiants présentent pour inconvénient un risque d'hypoglycémie (particulièrement prononcé pour des produits de plus ancienne génération tels que la glibenclamide), un gain de poids et éventuellement une régression de l'action des cellules béta (Kahn 2006). Pour certains produits, un effet indésirable en cas d'ischémie cardiaque aiguë est possible (Gribble 2003, Schramm 2011). Comme les sulfamidés hypoglycémiants peuvent provoquer une hypoglycémie, une titration de la dose et un enseignement du patient sont indiqués. En principe, l'autocontrôle glycémique est nécessaire pour ajuster suffisamment la dose. Dans la pratique, elles sont souvent utilisées sans autocontrôle (qui, du reste, n'est pas remboursé dans cette indication), où la dose n'est souvent pas suffisamment augmentée. Le risque d'hypoglycémie est plus élevé en cas d'insuffisance rénale.

Les glitazones (= thiazolidinediones) ont l'avantage de ne pas provoquer d'hypoglycémie. Elles présentent cependant de nombreux inconvénients : gain de poids, risque accru de fractures osseuses et d'insuffisance cardiaque (par rétention d'eau) et effet cardiovasculaire potentiellement néfaste possible avec de la rosiglitazone (non confirmée) (Schernthaner 2013). Par conséquent, leur place dans le traitement du diabète de type 2 est limitée.

L'insuline aussi présente des inconvénients. Elle doit être injectée, induit une hypoglycémie, nécessite un enseignement minutieux et donc étendu. L'insuline présente pour principal avantage d'offrir beaucoup plus de possibilités d'augmenter la dose que d'autres médicaments hypoglycémiants. Cependant, elle n'est pas toujours efficace chez des patients très obèses insulinorésistants. On observe souvent chez ces patients l'apparition d'un cercle vicieux où l'augmentation de l'insuline induit une amélioration temporaire de la glycémie mais aussi un gain de poids avec une augmentation de la résistance à l'insuline et une détérioration de la régulation glycémique. Nous ne savons pas si le fait d'augmenter les doses d'insuline chez ces patients n'est pas pis que mieux (Nolan 2015).

Des études portant sur un traitement intensif du diabète de type 2 avancé à l'aide de produits « plus anciens » n'ont pas révélé d'effet cardiovasculaire bénéfique (Skyler 2009). Diverses études de sécurité cardiovasculaire portant sur les « nouveaux » produits dans des populations à haut risque comparables ont donné en revanche un résultat favorable (EMPA REG avec l'inhibiteur du SGLT2 empagliflozine et LEADER et SUSTAIN-6 respectivement avec l'agoniste du récepteur du GLP-1 liraglutide et sémaglutide) (Zinman 2015, Marso 2016a, Marso 2016b). Comme dans les groupes témoins de ces études de sécurité cardiovasculaire, ce sont surtout les « anciens » produits hypoglycémiants qui ont été utilisés, on ne peut affirmer avec certitude si les effets sont attribuables à un effet favorable des nouveaux produits ou à un effet défavorable des anciens.

Pour toutes ces raisons, l'on choisit dans les guides de pratique clinique de donner aux « nouveaux » produits une place à côté des « anciens » où les avantages et les inconvénients seront soupesés lors de la détermination du choix individuel.

Quelles considérations jouent dans le choix d'un agoniste du récepteur du GLP-1 ?

Comme la plupart des patients préfèrent les médicaments per os aux injections, dans la pratique l'on recourt généralement aux agonistes du récepteur du GLP-1 lorsque l'on ne parvient pas à maîtriser le diabète à l'aide d'antidiabétiques oraux. A ce moment, on a le choix entre injections d'agoniste du récepteur du GLP-1 ou injections d'insuline. Les agonistes du récepteur du GLP-1 offrent de nombreux avantages par rapport à l'insuline. Pour un même effet sur le taux de HbA_{1c}, ils produisent de meilleurs effets sur le poids et engendrent moins de risque d'hypoglycémie. Certains produits ne doivent être injectés qu'une seule fois par semaine. Ils n'exigent pas d'ajustement du titrage en fonction de la glycémie. Ils exigent seulement un autocontrôle limité de la glycémie, surtout pour pouvoir adapter la dose de sulfamidés hypoglycémiants (en cas de combinaison avec des sulfamidés hypoglycémiants) afin de prévenir l'hypoglycémie. Les agonistes du récepteur du GLP-1 sont plus chers qu'une seule injection d'insuline à action lente mais la différence est moins importante si l'on tient compte du fait que l'insulinothérapie nécessite plus de suivi du médecin (titration de la dose), plus d'accompagnement/d'enseignement, un autocontrôle plus intensif et plus souvent l'implication quotidienne d'une infirmière à domicile.

Donc, à partir de ces considérations, l'on opte de plus en plus souvent pour les agonistes du récepteur du GLP-1 et l'insulinothérapie est souvent reportée à une étape suivante.

Des arguments supplémentaires plaident en faveur de l'agoniste du récepteur du GLP-1, tels que l'obésité morbide et l'exercice d'une profession où l'hypoglycémie peut conduire à des situations dangereuses (telles que chauffeur, pilote, travailleur en hauteur, chirurgien, policier, etc.). Les patients à obésité morbide présentent généralement une importante insulinorésistance. En utilisant de l'insuline, ils peuvent tomber dans un cercle vicieux de résistance accrue par une hausse de la prise de poids lors de l'augmentation de la dose d'insuline.

Un traitement à l'insuline est préférable dans les situations suivantes :
- chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux et/ou une gastroparésie diabétique connue étant donné que les agonistes du récepteur du GLP-1 induisent un ralentissement de la vidange gastrique et de fréquents effets secondaires gastro-intestinaux.
- chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (DFGe <30 mL/minute).
- chez les patients âgés fragiles parce que l'on ne veut pas provoquer chez eux des nausées et une inhibition de l'appétit.
- en cas de glycémie très élevée associée à des phénomènes cataboliques (amaigrissement). Dans ce cas, de l'insuline doit être administrée pour briser la glucotoxicité et il convient alors de voir si le diagnostic de diabète de type 2 est bien correct (ou s'il ne s'agit pas d'un diabète de type 1). À un taux élevé de HbA_{1c} sans phénomènes cataboliques, les agonistes du récepteur du GLP-1 peuvent induire une belle diminution du taux de HbA_{1c} et méritent donc d'être envisagés.

Soupeser les avantages et les désavantages n'est pas toujours facile. Au travers du parcours de soins du diabète, l'endocrinologue peut assister le médecin généraliste dans ce choix.

Dans certaines situations, il peut être utile d'activer plus rapidement les agonistes du récepteur du GLP-1, en bithérapie et même en monothérapie.
- En cas de contre-indication relative des sulfamidés hypoglycémiants, une combinaison de la metformine avec un agoniste du récepteur du GLP-1 peut offrir un très bon choix, par exemple :
    - en cas d'exercice d'une profession dans laquelle l'hypoglycémie peut conduire à des situations dangereuses, nous cherchons à éviter l'hypoglycémie en administrant des sulfamidés hypoglycémiants (et de l'insuline),
    - chez des patients présentant une obésité morbide, nous voulons éviter la prise de poids par des sulfamidés hypoglycémiants (et de l'insuline). Par exemple, chez un patient diabétique du type 2, où une chirurgie bariatrique est envisagée afin d'amener une rémission du diabète, il peut s'avérer utile d'essayer d'abord une thérapie conservative à

la metformine et un GLP1a, vu que chez certains « responders » cela peut induire une baisse de poids prononcée (Diamant 2010).

- Chez les patients qui ne parviennent pas à prendre leurs médicaments par voie orale (par exemple, suite à des troubles cognitifs), 1 injection d'agoniste du récepteur du GLP-1 par semaine (éventuellement par une infirmière à domicile) peut offrir une solution. Dans ce cas, l'agoniste du récepteur du GLP-1 devrait donc être utilisé en monothérapie.

Dans ces situations, les critères de remboursement belges actuels ne prévoient pas d'indemnité.

4.2.2.2. Mathieu

Dans l'algorithme de l'ADA-EASD, on affirme que les agonistes du récepteur du GLP-1 peuvent être choisis pour les patients sous monothérapie de metformine lorsque le taux de HbA_{1C} après 3 mois est >7% (2e ligne), pour les patients pour lesquels une thérapie avec toute combinaison de metformine et d'agents hypoglycémiants autres qu'à base d'incrétine est insuffisante pour maintenir le taux de HbA_{1c} en dessous de 7% (combinaison de metformine + sulfamidé hypoglycémiant, metformine + thiazolidinedione, metformine + SGLT2i, metformine + insuline basale) (3e ligne) et finalement lorsque l'insuline basale est insuffisante comme alternative pour l'ajout d'un bolus d'insuline (4e ligne) (Inzucchi 2015c). Une mise à jour de cet algorithme est actuellement en cours.

Futur :
Avec les informations croissantes sur l'efficacité et la sécurité des agonistes du récepteur du GLP-1, les applications dans le traitement du diabète de type 2 augmentent aussi. C'est ainsi qu'entretemps on dispose d'études qui considèrent aussi comme sûrs ces produits chez des personnes ayant une fonction rénale limitée et l'on sait que l'adjonction de ces produits chez des personnes présentant un diabète de type 2 de longue durée, traitées par de multiples injections quotidiennes, permet un meilleur contrôle de la glycémie, une perte de poids et une réduction voire un arrêt possible du bolus d'insuline (Davies 2016).

4.2.2.3. Buysschaert

4.2.2.3.1. Prix coûtant

Tableau 40. *Agonistes du récepteur du GLP-1*

Conditions de remboursement si échec (HbA_{1c} au-delà de 7,5%) et prix public				
	metf + sulf	metf + glitazone	Insuline basale (avec ou sans hypoglycémiants oraux)	Prix* (€)
Exénatide (Byetta®)	+	-	+	105
Lixisénatide (Lyxumia®)	+	-	+	88 (28 doses)
Liraglutide (Victoza®)	+	+	-	106
Exénatide OW (Bydureon®)	+	-	-	98
Albiglutide (Eperzan®)	+	-	+	98
Dulaglutide (Trulicity®)	+	+	-	112
*traitement pour un mois à la dose habituelle conseillée				

4.2.2.3.2. Disponibilité en Belgique

Tableau 41. *Inventaire des agonistes du récepteur du GLP-1 disponibles en Belgique en 2016*

Composé	Nom commercial	Dosage	Demi-vie	Administration (sous-cutanée)	Approbation en Europe (USA)
Exénatide	Byetta®	5/10 µg	2,4 h	2x/jour	2006 (2005)
Lixisénatide	Lyxumia®	10/20 µg	2,7-4,3 h	1x/jour	2013
Liraglutide	Victoza®	0,6/1,2/1,8 mg	13 h	1x/jour	2009 (2010)
Exénatide (once weekly)	Bydureon®	2 mg	7-14 jours	1x/semaine	2011 (2012)
Albiglutide	Eperzan®	30/50 mg	6-7 jours	1x/semaine	2014 (2014)
Dulaglutide	Trulicity®	0,75/1,5 mg	4,7 jours	1x/semaine	2014 (2014)

4.2.2.4. Van Gaal

Nécessité d'adaptation en cas d'insuffisance rénale

Néphropathie : L'exénatide est principalement excrétée par les reins, ce qui requiert donc de la prudence en cas d'une clairance de la créatinine située entre 30 et 50 mL/minute ; les autres agonistes du récepteur du GLP-1 (voir tableau 42) sont généralement dégradés dans la circulation périphérique, le foie et les reins. Le tableau ci-joint indique jusqu'à quelles valeurs de DFGe les agonistes du récepteur du GLP-1 peuvent continuer d'être utilisés. Il ressort de ce tableau que la plupart des agonistes peuvent être utilisés en toute sécurité jusqu'à 30 mL/minute à condition d'assurer un strict suivi de la fonction rénale.

Tableau 42

Agent	Metabolites	Elimination	eGFR (mL/min/1.73m²)			
			>60	60-30	<30	<15
Exenatide BID[2]	Filtered[a]	Mostly urine	✓	?*	×	×
Exenatide OW[3]	Filtered	Mostly urine	✓	×	×	×
Lixisenatide[4]	Degraded	Mostly urine	✓	✓†	×	×
Liraglutide[5,6]	Degraded[b]	Partly urine	✓	✓	×/✓†	×/✓†
Albiglutide[7]	Degraded	Urine	✓	✓	✓†	✓†
Dulaglutide[8]	Degraded	Urine	✓	✓	✓†	✓†

4.3. Conclusion du jury

4.3.1. Généralités

- Le jury peut se conformer à l'avis des experts et déclare que l'étude de la littérature réalisée où les agonistes du récepteur du GLP-1 ont été étudiés est de qualité variable mais qu'elle démontre globalement qu'ils sont efficaces et sûrs et présentent comme tous les médicaments des avantages et des inconvénients.
- Les agonistes du récepteur du GLP-1 ont un effet bénéfique sur le taux de HbA_{1c} versus placebo tant en monothérapie association avec les divers autres médicaments hypoglycémiants.
- L'effet sur le taux de HbA_{1c} est, en outre, équivalent à celui de la metformine, des sulfamidés hypoglycémiants, de la pioglitazone, de l'insuline basale et de l'insuline prémixée. On constate

une diminution supérieure limitée du taux de HbA_{1c} par rapport aux inhibiteurs de la DPP-4. Il n'existe pas d'études comparatives avec les inhibiteurs du SGLT2.

- Les agonistes du récepteur du GLP-1 n'ont pas d'effet négatif sur le poids, ni en monothérapie ni en thérapie combinée. Leur effet sur le poids est comparable à celui de la metformine et des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4). Ils induisent par contre une perte de poids supérieure à celle obtenue avec les sulfamidés hypoglycémiants, la pioglitazone et l'insuline. On ne dispose pas non plus pour ce critère de données comparatives avec les inhibiteurs du SGLT2.
- Il n'apparaît pas clairement si la baisse de poids limitée et/ou l'absence d'une prise de poids en cas de prescription d'un autre médicament antidiabétique a également un effet sur les critères de jugement forts tels que la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires.
- Les agonistes du récepteur du GLP-1 diminuent de façon limitée les chiffres de la pression artérielle tant en monothérapie qu'en thérapie combinée (pression artérielle systolique de 1-3 mmHg). Ici aussi, on ne peut dire clairement si cela contribue à une réduction du risque cardiovasculaire.
- Le risque d'hypoglycémie sévère est plus faible avec les agonistes du récepteur du GLP-1 qu'avec les sulfamidés hypoglycémiants et l'insuline. L'incidence d'hypoglycémies sévères est comparable à celle observée en cas d'utilisation de la metformine, des inhibiteurs de la DPP-4 et de la pioglitazone dans des études comparatives. Le risque d'hypoglycémie sévère augmente en thérapie combinée avec de l'insuline et des sulfamidés hypoglycémiants.
- Les contre-indications pour les agonistes du récepteur du GLP-1 sont les suivantes :
  - Un antécédent de pancréatite.
  - L'exénatide (2 x/jour et 1 x/semaine) et le lixisénatide ne peuvent pas être utilisés
    - en cas d'insuffisance rénale (DFGe <30 mL/minute).
    - en cas de troubles gastro-intestinaux graves (p. ex. gastroparésie).
  - Le liraglutide, l'albiglutide, le dulaglutide et l'exénatide 1 x/semaine sont contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou de Syndrome de néoplasie endocrinienne multiple.
  - Le liraglutide, l'albiglutide et le dulaglutide doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

4.3.2. Place des agonistes du récepteur du GLP-1 dans l'algorithme de traitement

4.3.2.1. Monothérapie

- Malgré le niveau de preuves limité, attestant sa supériorité cardiovasculaire, la metformine reste encore le premier choix pour initier un traitement médicamenteux du diabète de type 2 *(GRADE C, forte recommandation)*.
- Les agonistes du récepteur du GLP-1 sont efficaces en monothérapie pour réduire le taux de HbA_{1c}. Le jury conclut cependant qu'il n'existe actuellement pas d'arguments suffisants pour proposer ces produits en monothérapie. A titre tout à fait exceptionnel, des agonistes du récepteur du GLP-1 à action prolongée pourraient être envisagés chez des patients qui, atteints d'une affection physique ou psychique, ne peuvent respecter suffisamment leur traitement (par exemple, certains problèmes ORL, des troubles sévères de la déglutition, des cas de psychose...). *(Avis d'experts)*

4.3.2.2. Bithérapie

Le jury suit ici tant la littérature que les experts pour dire qu'il n'existe pas d'association de premier choix rationnel sur la base des caractéristiques des produits.

D'un point de vue pharmaco-économique et selon les caractéristiques individuelles du patient, il est en revanche possible de faire un choix.

- L'initiation d'un traitement avec les agonistes du récepteur du GLP-1 peut être prise en considération en bithérapie après traitement à la metformine chez :
  - les patients qui présentent une obésité morbide (IMC >40 kg/m²), chez lesquels une prise de poids supplémentaire n'est pas souhaitable.
  - lorsque d'autres antidiabétiques per os ne peuvent être envisagés en raison d'une contre-indication, d'allergie ou d'hypersensibilité, de haut risque d'hypoglycémie sévère (insulinothérapie de longue durée), d'insuffisance rénale chronique modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) <60 mL/minute), de neuropathie diabétique connue, d'antécédent d'hypoglycémie sévère).
- Le maintien des agonistes du récepteur du GLP-1 en bithérapie après l'initiation d'une trithérapie sous sulfamidés hypoglycémiants et metformine doit être possible lorsque l'administration de la sulfonylurée peut être arrêtée en raison d'un bon contrôle métabolique et/ou de l'apparition d'hypoglycémies.
- Si la metformine ne peut pas être utilisée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.
- Certaines réserves existent pour les combinaisons bithérapeutiques suivantes avec un agoniste du récepteur du GLP-1:
  - La combinaison d'un agoniste du récepteur du GLP-1 et d'un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) n'a pas de sens.
  - On ne dispose actuellement que de preuves scientifiques limitées sur la combinaison SGLT2 / agoniste du récepteur du GLP-1 (pas encore d'agrément de l'EMA actuellement).

4.3.2.3. Trithérapie

- L'initiation d'un traitement par agoniste du récepteur du GLP-1 peut être envisagé chez des patients sous bithérapie de metformine/ sulfamidé hypoglycémiant, metformine/pioglitazone et metformine/insuline basale.
- Après deux ADO (metformine, sulfamidé hypoglycémiant) on peut soit ajouter un troisième médicament oral soit une insuline basale soit un agoniste du récepteur du GLP-1, en particulier chez les patients avec obésité morbide qui risquent de prendre du poids sous insuline
- Le traitement alternatif consiste en une triple combinaison de metformine, de sulfamidé hypoglycémiant et d'un inhibiteur de la DPP-4 ou d'un inhibiteur du SGLT2 ou en une combinaison d'un ou de deux de ces agents avec de l'insuline basale.

4.3.2.4. En combinaison avec de l'insuline basale

- L'initiation d'un traitement avec les agonistes du récepteur du GLP-1 peut être envisagée chez des patients dont le contrôle métabolique est insuffisant sous trithérapie metformine/sulfamidé hypoglycémiant/insuline basale, combinée ou non avec un ou plusieurs médicaments oraux.
- Si un patient reçoit une trithérapie de metformin, d'une sulfamidé hypoglycémiant et d'un agoniste du récepteur du GLP-1, une insuline basale peut être ajoutée au traitement si le contrôle métabolique de ce patient est insuffisant.
- Comme il n'existe pas d'indication documentée en faveur de l'utilisation de la pioglitazone combinée à celle de l'insuline, l'adjonction d'une insuline basale ne peut être envisagée chez des patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés sous combinaison de metformine/pioglitazone/agonistes du récepteur du GLP-1.
- L'insuline glargine est l'insuline basale testée dans les études. Une étude porte sur la combinaison de liraglutide et d'insuline détémir. La combinaison avec de l'insuline NPH comme insuline basale n'a pas encore été testée.

4.3.2.5. Association chez les patients avec insuline bolus-basale ou prémix

- Il n'existe actuellement qu'une preuve scientifique limitée (pour le liraglutide uniquement) qui permettrait d'envisager l'association d'un agoniste du récepteur du GLP-1 chez des patients traités avec un schéma d'insuline bolus-basale ou prémix particulièrement chez des patients présentant une obésité morbide, dans l'objectif de pouvoir arrêter ou de supprimer l'administration d'insuline à action rapide.
- Cependant, l'association d'un agoniste du récepteur du GLP-1 avec une insuline bolus ou prémix n'a pas encore été approuvée par l'EMA.

4.3.2.6. Remarques du jury à propos de l'algorithme thérapeutique

- Le diabète de type 2 est une affection complexe qui se caractérise par une pathogénie beaucoup plus complexe que ce que l'on pensait dans le modèle classique d'insulinorésistance/défaillance des cellules-bêta. Comme processus central, on trouve, plus que ce que l'on pensait précédemment, la régression progressive de l'activité des cellules-bêta, entraînant une régression progressive du contrôle métabolique et généralement la nécessité d'une intensification progressive du traitement.
- Les mesures hygiéno-diététiques sont essentielles dans le cadre du contrôle du diabète, mais aussi dans le cadre de la prévention des maladies cardiovasculaires en général : ces mesures doivent être discutées à chaque consultation
- L'intensification du traitement doit se faire lorsque le patient n'atteint pas sa valeur cible individuelle ou lorsqu'il ne parvient pas à la maintenir au bout de trois mois.
- Le choix individuel entre les différents médicaments se base sur les caractéristiques du patient (voir la réponse à la question 2) et sur la présence de comorbidités éventuelles lorsque d'autres antidiabétiques oraux ne peuvent être envisagés en raison d'une contre-indication, d'allergie ou d'hypersensibilité, de haut risque d'hypoglycémie sévère (insulinothérapie de longue durée), de débit de filtration glomérulaire (DFG) <60 mL/minute, de neuropathie diabétique connue, d'antécédent d'hypoglycémie sévère).

4.3.2.7 Remarques complémentaires du jury

- Il existe une grande hétérogénéité dans la réponse thérapeutique individuelle des patients aux médicaments. En général, l'effet réducteur sur le taux de HbA_{1c}, est le plus important lorsque le taux de départ initial de HbA_{1c}. est plus élevé. Du reste, ce phénomène s'observe pour tous les traitements antidiabétiques. La perte de poids varie fortement aussi d'une personne à l'autre sans qu'aucun facteur ne permette de la prédire Il n'existe aucune corrélation entre la perte de poids et l'effet sur le taux de HbA_{1c}.
- Les connaissances scientifiques concernant l'agoniste du récepteur du GLP-1 sont actuellement encore en plein développement. Les possibilités d'utilisation de certains agonistes du récepteur du GLP-1 doivent être adaptées en fonction de ces connaissances en évolution et des indications telles que définies par l'EMA.
- Les recommandations pour le traitement du diabète de type 2 doivent tenir compte des possibilités budgétaires de l'Assurance maladie belge. A cet égard, il faut tenir compte tant des coûts directs (médicaments mêmes) que des coûts indirects tels que l'éducation, l'hospitalisation pour le démarrage de l'insulinothérapie ou l'hypoglycémie, le coût et la fréquence de l'autocontrôle, le congé maladie pour hypoglycémie, la qualité de vie, etc.

- L'industrie doit également être encouragée à réduire les prix afin de permettre et de maintenir une large utilisation des nouveaux médicaments dans les indications toujours plus vastes.

Bibliographie

Guides de pratique sélectionnés

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.

Références

(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 Loredo L, Tornoe 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. Réunion de consensus INAMI 17 novembre 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). Réunion de consensus INAMI 17 novembre 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). Réunnion de consensus INAMI 17 novembre 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 Med 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. Réunion de consensus INAMI 17 novembre 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, During 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. Réunion de consensus INAMI 17 novembre 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, Raccah D, Koranyi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). Diabetes care 2013;36:2945-51.

(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. Réunion de consensus INAMI 17 novembre 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.

(Tsujimoto 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 Casteele 2016) Van de Casteele M. Cijfers over de terugbetaling van GLP-1 receptoragonisten in de ambulante zorg. Réunion de consensus INAMI 17 novembre 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. Réunion de consensus INAMI 17 novembre 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.