



RIZIV

Consensusvergadering - 17 november 2016

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



SAMENVATTING VAN HET  
LITERATUURONDERZOEK



## HET RATIONEEL GEBRUIK VAN DE GLP-1 RECEPTORAGONISTEN BIJ TYPE 2-DIABETES

Systematisch onderzoek naar  
de gegevens in de  
wetenschappelijke literatuur:  
syntheserapport

**Consensusconferentie**

17 november 2016

Auditorium Lippens (Koninklijke bibliotheek)

Brussel

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd door vzw Farmaka en werd opgevolgd door een leescomité.

### **Onderzoekers**

Bérengère Couneson, *PharmD*, vzw *Farmaka asbl*

Griet Goesaert MD, vzw *Farmaka asbl*

Natasja Mortier MD, vzw *Farmaka asbl*

### **Leescomité**

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

Dr. Gilles Henrard, ULG (Université de Liège)

Dr. Paul Van Crombrugge, OLV ziekenhuis Aalst

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

### **Secretariaat en informatica**

Stijn Dumon, vzw *Farmaka asbl*

### **Vertaling**

vzw *Farmaka asbl*

# Inhoudstafel

<b>INHOUDSTAFEL</b> .....	<b>3</b>
<b>AFKORTINGEN</b> .....	<b>9</b>
<b>1 METHODOLOGIE</b> .....	<b>11</b>
1.1 INLEIDING EN VRAAGSTELLING .....	11
1.1.1 <i>Juryvragen</i> .....	11
1.1.2 <i>Opdracht van de literatuurgroep</i> .....	12
1.1.2.1 <i>Populaties</i> .....	13
1.1.2.2 <i>Interventies en vergelijkingen</i> .....	13
1.1.2.3 <i>Eindpunten</i> .....	14
1.1.2.4 <i>Studiecriteria</i> .....	15
1.1.2.5 <i>Richtlijnen</i> .....	16
1.2 ZOEKSTRATEGIE .....	18
1.2.1 <i>Principes van de systematische zoekstrategie</i> .....	18
1.2.2 <i>Details zoekstrategie</i> .....	19
1.3 SELECTIEPROCEDURE .....	19
1.4 BEOORDELING VAN DE KWALITEIT VAN DE BESCHIKBARE EVIDENTIE .....	20
1.5 SAMENVATTING VAN DE STUDIERESULTATEN .....	23
<b>2 KRITISCHE REFLECTIES VAN HET LEESCOMITÉ EN DE LITERATUURGROEP</b> .....	<b>25</b>
2.1 RICHTLIJNEN .....	25
2.2 POPULATIES .....	25
2.2.1 <i>Subgroep – leeftijd</i> .....	25
2.2.2 <i>Subgroep – gewicht</i> .....	26
2.2.3 <i>Subgroep – hoog cardiovasculair risico</i> .....	26
2.2.4 <i>Subgroep - nierinsufficiëntie</i> .....	26
2.2.5 <i>Subgroep – duur van de diabetes</i> .....	26
2.3 STUDIEDUUR .....	26
2.4 EINDPUNTEN .....	27
2.4.1 <i>Werkzaamheid</i> .....	27
2.4.2 <i>Veiligheid</i> .....	27
2.4.3 <i>Zeldzame ongewenste effecten</i> .....	27
2.5 METHODOLOGISCHE PROBLEMEN – STUDIEKWALITEIT .....	27
2.6 GRADE .....	28
2.7 STATISTISCH SIGNIFICANT VERSUS KLINISCH RELEVANT .....	28
2.8 EEN WOORDJE UITLEG OVER ENKELE METHODOLOGISCHE PROBLEMEN .....	29
2.8.1 <i>Primair eindpunt – secundair eindpunt</i> .....	29
2.8.2 <i>Number needed to treat</i> .....	29
2.8.3 <i>Non-inferioriteitsstudies</i> .....	29
2.8.4 <i>Ontbrekende waarden in non-inferioriteitsstudies</i> .....	30
<b>3 RICHTLIJNEN</b> .....	<b>31</b>
3.1 ALGEMENE INFORMATIE OVER DE GESELECTEERDE RICHTLIJNEN .....	31
3.1.1 <i>Geselecteerde richtlijnen</i> .....	31
3.1.2 <i>Grades of recommendation</i> .....	32

3.1.3	<i>Agree II score</i> .....	34
3.1.4	<i>Geïncludeerde populaties – interventies – outcomes – ontwikkelingsgroep – doelpubliek</i> .....	35
3.2	THERAPEUTISCHE METABOLISCHE STREEFWAARDEN .....	36
3.2.1	<i>Glycemische streefwaarden</i> .....	36
3.2.2	<i>Streefwaarden voor lichaamsgewicht</i> .....	38
3.2.3	<i>Streefwaarden voor dyslipidemie</i> .....	38
3.2.4	<i>Bloeddrukstreefwaarden</i> .....	39
3.3	GLP-1 RECEPTORAGONISTEN .....	40
3.3.1	<i>Wat is de rol van GLP-1 receptoragonists?</i> .....	40
3.3.2	<i>Welke combinaties met andere antidiabetica zijn rationeel?</i> .....	44
3.3.3	<i>Hoe wordt de behandeling met GLP-1 opgevolgd ?</i> .....	45
3.3.4	<i>Speciale groepen – Nierinsufficiëntie</i> .....	45
3.3.5	<i>Speciale groepen – Andere</i> .....	45
<b>4</b>	<b>  ALBIGLUTIDE – SAMENVATTING EN CONCLUSIES</b> .....	<b>47</b>
4.1	MONOTHERAPIE.....	47
4.1.1	<i>Albiglutide versus placebo</i> .....	47
4.2	COMBINATIETHERAPIE MET METFORMINE.....	49
4.2.1	<i>Albiglutide + metformine versus placebo + metformine</i> .....	49
4.2.2	<i>Albiglutide + metformine versus glimepiride + metformine</i> .....	51
4.2.3	<i>Albiglutide + metformine versus sitagliptine + metformine</i> .....	53
4.3	COMBINATIETHERAPIE MET METFORMINE EN SULFONYLUREA .....	55
4.3.1	<i>Albiglutide + metformine + glimepiride versus placebo + metformine + glimepiride</i> .....	55
4.3.2	<i>Albiglutide + metformine + glimepiride versus pioglitazone + metformine + glimepiride</i> .....	57
4.3.3	<i>Albiglutide + metformine +/- sulfonylurea versus insuline glargine + metformine +/- sulfonylurea</i> . 60	
4.4	COMBINATIETHERAPIE MET PIOGLITAZONE +/- METFORMINE .....	63
4.4.1	<i>Albiglutide + pioglitazone +/- metformine versus placebo + pioglitazone + metformine</i> .....	63
4.5	COMBINATIETHERAPIE MET 1 OF MEERDERE ORALE ANTIDIABETICA.....	65
4.5.1	<i>Albiglutide + 1 of meerdere OAD versus liraglutide + 1 of meerdere OAD</i> .....	65
4.5.2	<i>Albiglutide +/- OAD versus sitagliptine +/- OAD bij patiënten met nierinsufficiëntie</i> .....	67
4.6	COMBINATIETHERAPIE MET BASAAL INSULINE .....	70
4.6.1	<i>Albiglutide + basaal insuline + OAD versus prandiaal insuline + basaal insuline + OAD</i> .....	70
4.7	ALBIGLUTIDE: ANDERE EINDPUNTEN UIT DE RCT'S .....	73
4.7.1	<i>Bloeddruk</i> .....	73
4.7.2	<i>Reacties op de injectieplaats</i> .....	73
4.7.3	<i>Cardiovasculaire ongewenste effecten (inclusief hartfalen)</i> .....	73
4.7.4	<i>Pancreatitis en schildklierkanker</i> .....	74
<b>5</b>	<b>  DULAGLUTIDE – SAMENVATTING EN CONCLUSIES</b> .....	<b>75</b>
5.1	MONOTHERAPIE.....	75
5.1.1	<i>Dulaglutide versus metformine</i> .....	75
5.2	COMBINATIETHERAPIE MET METFORMINE.....	79
5.2.1	<i>Dulaglutide + metformine versus placebo + metformine</i> .....	79
5.2.2	<i>Dulaglutide + metformine versus sitagliptine + metformine</i> .....	82
5.2.3	<i>Dulaglutide + metformine versus liraglutide + metformine</i> .....	86
5.3	COMBINATIETHERAPIE MET METFORMINE + SULFONYLUREA.....	88
5.3.1	<i>Dulaglutide + metformine + glimepiride versus insuline glargine + metformine + glimepiride</i> .....	88
5.4	COMBINATIETHERAPIE MET METFORMINE + PIOGLITAZONE .....	92
5.4.1	<i>Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus placebo + metformine + pioglitazone</i> .....	92
5.4.2	<i>Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus exenatide + metformine + pioglitazone</i> .....	95

5.5	COMBINATIETHERAPIE MET SULFONYLUREA .....	99
5.5.1	<i>Dulaglutide + glimepiride versus placebo + glimepiride</i> .....	99
5.6	COMBINATIETHERAPIE MET ÉÉN OF MEERDERE ORALE ANTIDIABETICA .....	101
5.6.1	<i>Dulaglutide + OAD versus placebo + OAD: resultaten over bloeddruk</i> .....	101
5.7	COMBINATIETHERAPIE MET CONVENTIONELE INSULINEBEHANDELING .....	102
5.7.1	<i>Dulaglutide + prandiaal insuline lispro vs insuline glargine + prandiaal insuline lispro</i> .....	102
5.8	DULAGLUTIDE: ANDERE EINDPUNTEN UIT DE RCT'S .....	105
5.8.1	<i>Bloeddruk</i> .....	105
5.8.2	<i>Reacties op de injectieplaats</i> .....	105
5.8.3	<i>Cardiovasculaire ongewenste effecten (inclusief hartfalen)</i> .....	105
5.8.4	<i>Pancreatitis en schildklierkanker</i> .....	106
<b>6</b>	<b>EXENATIDE 2X/DAG- SAMENVATTINGEN EN CONCLUSIES .....</b>	<b>107</b>
6.1	MONOTHERAPIE.....	107
6.1.1	<i>Exenatide 2x/dag versus placebo</i> .....	107
6.2	COMBINATIETHERAPIE MET METFORMINE.....	109
6.2.1	<i>Exenatide 2x/dag + metformine versus placebo + metformine</i> .....	109
6.2.2	<i>Exenatide 2x/dag + metformine versus sulfonyleurea + metformine</i> .....	111
6.2.3	<i>Exenatide 2x/dag + metformine versus lixisenatide + metformine</i> .....	115
6.2.4	<i>Exenatide 2x/dag + metformine versus insuline aspart 70/30 + metformine</i> .....	117
6.3	COMBINATIETHERAPIE MET SULFONYLUREA .....	119
6.3.1	<i>Exenatide 2x/dag + sulfonyleurea versus placebo + sulfonyleurea</i> .....	119
6.4	COMBINATIETHERAPIE MET METFORMINE OF SULFONYLUREA OF BEIDE.....	121
6.4.1	<i>Exenatide 2x/dag + levensstijlwijziging + MET en/of SU versus placebo + levensstijlwijziging + MET en/of SU</i> .....	121
6.4.2	<i>Exenatide 2x/dag +metformine +/- sulfonyleurea versus liraglutide + metformine +/- sulfonyleurea</i> 123	
6.5	COMBINATIETHERAPIE MET METFORMINE + SULFONYLUREA.....	125
6.5.1	<i>Exenatide + metformine + sulfonyleurea versus placebo + metformine + sulfonyleurea</i> .....	125
6.5.2	<i>Exenatide 2x/dag + metformine + sulfonyleurea versus bifasische insuline aspart (30% aspart) + metformine + sulfonyleurea</i> .....	127
6.5.3	<i>Exenatide + metformine + sulfonyleurea versus insuline glargine + metformine + sulfonyleurea ....</i>	134
6.6	COMBINATIETHERAPIE MET METFORMINE + PIOGLITAZONE .....	136
6.6.1	<i>Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus exenatide + metformine + pioglitazone</i> .....	136
6.7	COMBINATIETHERAPIE MET OAD .....	137
6.7.1	<i>Exenatide 2x/dag +/- OAD versus exenatide eenmaal per week +/- OAD</i> .....	137
6.7.2	<i>Exenatide 2x/dag + OAD versus insuline glargine + OAD</i> .....	139
6.8	COMBINATIETHERAPIE MET INSULINE GLARGINE.....	141
6.8.1	<i>Exenatide 2x/dag + insuline glargine +/- MET of PIO versus placebo + insuline glargine +/- MET of PIO</i> 141	
6.8.2	<i>Exenatide 2x/dag + insuline glargine +metformine versus insuline lispro + insuline glargine +metformine</i> .....	144
6.9	TRIPLE THERAPIE VERSUS SEQUENTIËLE THERAPIE .....	146
6.9.1	<i>Metformine + pioglitazone + exenatide 2x/dag versus metformine, later + SU, later + insuline glargine</i> .....	146
<b>7</b>	<b>EXENATIDE EENMAAL PER WEEK– SAMENVATTINGEN EN CONCLUSIES.....</b>	<b>149</b>
7.1	MONOTHERAPIE.....	149
7.1.1	<i>Exenatide eenmaal per week versus metformine</i> .....	149
7.1.2	<i>Exenatide eenmaal per week versus pioglitazone</i> .....	151

7.1.3	<i>Exenatide eenmaal per week versus sitagliptine</i> .....	153
7.2	COMBINATIETHERAPIE MET METFORMINE.....	155
7.2.1	<i>Exenatide eenmaal per week + metformine versus pioglitazon + metformine</i> .....	155
7.2.2	<i>Exenatide eenmaal per week + metformine versus sitagliptine + metformine</i> .....	157
7.3	COMBINATIETHERAPIE MET OAD .....	159
7.3.1	<i>Exenatide 2x/dag +/- OAD versus exenatide eenmaal per week +/- OAD</i> .....	159
7.3.2	<i>Exenatide eenmaal per week + OAD versus liraglutide eenmaal per dag + OAD</i> .....	159
7.3.3	<i>Exenatide eenmaal per week + metformine +/- SU versus insuline detemir + metformine +/- SU</i>	161
7.3.4	<i>Exenatide eenmaal per week + metformine +/- SU versus insuline glargine + metformine +/- SU</i>	163
7.4	EXENATIDE EENMAAL PER WEEK: ANDERE EINDPUNTEN VAN DE RCT'S .....	168
7.4.1	<i>Bloeddruk</i> .....	168
7.4.2	<i>Reacties ter hoogte van de injectieplaats</i> .....	168
7.4.3	<i>Cardiovasculaire ongewenste effecten (inclusief hartfalen)</i> .....	168
7.4.4	<i>Pancreatitis and schildklierkanker</i> .....	168
<b>8</b>	<b>LIRAGLUTIDE– SAMENVATTINGEN EN CONCLUSIES</b> .....	<b>169</b>
8.1	MONOTHERAPIE.....	169
8.1.1	<i>Liraglutide versus glimepiride</i> .....	169
8.2	COMBINATIETHERAPIE MET METFORMINE.....	174
8.2.1	<i>Liraglutide + metformine versus placebo + metformine</i> .....	174
8.2.2	<i>Liraglutide + metformine versus glimepiride + metformine</i> .....	179
8.2.3	<i>Liraglutide + metformine versus sitagliptine + metformine (+/- glimepiride intensificatie)</i> .....	183
8.2.4	<i>Lixisenatide + metformine versus liraglutide + metformine</i> .....	189
8.2.5	<i>Dulaglutide + metformine versus liraglutide + metformine</i> .....	191
8.3	COMBINATIETHERAPIE MET SU .....	192
8.3.1	<i>Liraglutide + SU versus placebo + SU</i> .....	192
8.4	COMBINATIETHERAPIE MET METFORMINE +/- SU .....	195
8.4.1	<i>Liraglutide + metformine + glimepiride versus placebo + metformine + glimepiride</i> .....	195
8.4.2	<i>Liraglutide + metformine + glimepiride versus insuline glargine + metformine + glimepiride</i> .....	197
8.4.3	<i>Liraglutide + MET+/-SU versus insuline glargine + MET+/-SU</i> .....	199
8.4.4	<i>Exenatide twee maal per dag + metformine +/- SU versus liraglutide + metformine +/- SU</i> .....	201
8.5	COMBINATIETHERAPIE MET OAD .....	202
8.5.1	<i>Liraglutide +/- OAD versus placebo +/- OAD (doel = gewichtsverlies)</i> .....	202
8.5.2	<i>Liraglutide + OAD versus placebo + OAD bij patiënten met matige nierinsufficiëntie</i> .....	204
8.5.3	<i>Exenatide eenmaal per week + OAD versus liraglutide eenmaal daags + OAD</i> .....	206
8.6	COMBINATIETHERAPIE MET INSULINE.....	207
8.6.1	<i>Liraglutide + basale insuline- analogen +/- metformine versus placebo + basale insuline-analogen +/- metformine</i> .....	207
8.6.2	<i>Liraglutide + insuline meermaals daags versus placebo + insuline meermaals daags</i> .....	209
8.7	LIRAGLUTIDE VERSUS PLACEBO (BOVENOP EEN STANDAARDBEHANDELING): HARDE EINDPUNTEN .....	211
8.8	LIRAGLUTIDE: ANDERE EINDPUNTEN UIT DE RCT'S.....	217
8.8.1	<i>Bloeddruk</i> .....	217
8.8.2	<i>Reacties ter hoogte van de injectieplaats</i> .....	217
8.8.3	<i>Cardiovasculaire ongewenste effecten (inclusief hartfalen)</i> .....	217
8.8.4	<i>Pancreatitis en schildklierkanker</i> .....	217
<b>9</b>	<b>LIXISENATIDE – SAMENVATTINGEN EN CONCLUSIES</b> .....	<b>219</b>
9.1	COMBINATIETHERAPIE MET METFORMINE.....	219
9.1.1	<i>Lixisenatide (ophogen in één of twee stappen)+ metformine versus placebo + metformine</i> .....	219
9.1.2	<i>Lixisenatide ochtend- of avonddosis + metformine versus placebo + metformine</i> .....	222



9.1.3	<i>Lixisenatide + metformine versus exenatide 2x/d + metformine</i>	225
9.1.4	<i>Lixisenatide + metformine versus liraglutide + metformine</i>	226
9.2	COMBINATIETHERAPIE MET PIOGLITAZON	227
9.2.1	<i>Lixisenatide + pioglitazon versus placebo + pioglitazon</i>	227
9.3	COMBINATIETHERAPIE MET SU MET OF ZONDER METFORMINE	229
9.3.1	<i>Lixisenatide + SU +/- MET versus placebo + SU +/- MET</i>	229
9.4	COMBINATIETHERAPIE MET BASAAL INSULINE MET OF ZONDER OAD	231
9.4.1	<i>Lixisenatide + basaal insuline +/- metformine versus placebo + basaal insuline +/- metformine</i>	231
9.4.2	<i>Lixisenatide + insuline glargine + OAD versus placebo + insuline glargine + OAD</i>	233
9.4.3	<i>Lixisenatide + insuline glargine +/- MET versus insuline glulisine + insuline glargine +/- MET</i>	235
9.5	LIXISENATIDE VERSUS PLACEBO (BOVENOP EEN STANDAARDBEHANDELING): HARDE EINDPUNTEN	239
9.6	LIXISENATIDE: ANDERE EINDPUNTEN UIT DE RCT'S	243
9.6.1	<i>Bloeddruk</i>	243
9.6.2	<i>Reacties ter hoogte van de injectieplaats</i>	243
9.6.3	<i>Cardiovasculaire ongewenste effecten (inclusief hartfalen)</i>	243
9.6.4	<i>Pancreatitis en schildklierkanker</i>	243
<b>10</b>	<b>ZELDZAME ONGEWENSTE EFFECTEN UIT RCT'S EN OBSERVATIONELE STUDIES</b>	<b>245</b>
10.1	BOTFRACUUR	245
10.2	TOTALE KANKER	245
10.3	COLORECTALE KANKER	245
10.4	SCHILDKLIERKANKER	246
10.5	PANCREASKANKER	246
10.6	PANCREATITIS	246
10.7	HARTFALEN	246
10.8	CARDIOVASculaire ONGEWENSTE EFFECTEN	247
<b>11</b>	<b>ONGEWENSTE EFFECTEN VAN GLP-1 RECEPTORAGONISTEN VAN ANDERE BRONNEN</b>	<b>248</b>
11.1	ALGEMEEN	248
11.2	ALBIGLUTIDE	248
11.3	DULAGLUTIDE	249
11.4	EXENATIDE 2X/DAG	249
11.5	EXENATIDE 1X/WEEK	251
11.6	LIRAGLUTIDE	252
11.7	LIXISINATIDE	253
<b>12</b>	<b>REFERENTIES</b>	<b>255</b>



## Afkortingen

ACE/ACE: American Association of Clinical Endocrinologists  
ACE: American College of Endocrinology  
ACS: acute coronary syndrome; acuut coronair syndroom  
AD: antidiabetic drugs  
ADA: American Diabetes Association  
AE: adverse events  
AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality  
ALT: alanine aminotransferase  
ANCOVA: analyse van covariantie (statistisch model)  
AP: alkaline phosphatase  
ARR: absolute risk reduction; absolute risicovermindering  
AST: aspartate aminotransferase  
Bid: tweemaal per dag  
BMI: body mass index  
CDA: Canadian Diabetes Association  
CDSR: Cochrane Database of Systematic Reviews  
CI: confidence interval  
CKD: chronic kidney disease  
CO: crossover RCT  
CV: cardiovascular; cardiovasculair  
CVD: cardiovascular disease; cardiovasculaire aandoening  
DARE: Database of abstracts of reviews of effects  
DB: double blind  
DM2: diabetes mellitus type 2  
DMII: diabetes mellitus type 2  
DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4  
EASD: European Association for the Study of Diabetes  
eGFR: estimated glomerular filtration rate  
ERBP: European Renal Best Practice  
ESC: European Society of Cardiology  
FAS: functional analysis set  
FPG: fasting plasma glucose  
GGT: gamma glutamyl transpeptidase  
GI: gastrointestinal; gastro-intestinaal  
GLA: glucose lowering agents  
GLP-1 Glucagon-like peptide-1  
GLP-1 RA Glucagon-like peptide-1 receptoragonist  
GOR: grade of recommendation  
HbA1c : Hemoglobine A1c  
HR: hazard ratio  
IBD: inflammatory bowel disease

IGT: impaired glucose tolerance  
ISR: injection site reactions  
ITT: intention-to-treat analyse  
IU: International units  
LOCF: last observation carried forward  
LOE: level of evidence  
MA: meta-analysis  
MET: metformin  
MI: Myocardial infarction; myocardinfarct  
MMRM: mixed model for repeated measures  
n: aantal patiënten  
NA: not applicable; niet van toepassing  
NICE: National institute for health and care excellence  
NNH: number needed to harm  
NNT: number needed to treat  
NR: not reported; niet gerapporteerd  
NS: not statistically significant; niet statistisch significant  
NT: no statistical test; geen statistische test (gerapporteerd)  
OAD: oral antidiabetic drug; oraal antidiabeticum  
OHA: oral hypoglycemic agents  
OL: open label  
OR: Odds ratio  
PG: parallel group RCT  
Pla: placebo  
PO: primary outcome  
PP: per protocol  
PPG: postprandial glucose  
Py (person years)  
Qd: eenmaal per dag  
Qw: eenmaal per week  
RCT: Randomized controlled trial; gerandomiseerde gecontroleerde studie  
RR: Relative risk; relatief risico  
RRR: relative risk reduction; relatief risicoverschil  
SB: single blind  
SGLT2: sodium/glucose cotransporter 2  
SO: secondary outcome  
SU: sulfonylurea  
TNR: statistical test not reported; statistische test niet gerapporteerd  
TSH: thyroid stimulating hormone  
TZD: thiazolidinediones

# 1 Methodologie

## 1.1 Inleiding en vraagstelling

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd ter voorbereiding op de consensusvergadering over “Het rationeel gebruik van GLP-1 receptor agonisten” die zal plaatsvinden op 17 november 2016.

### 1.1.1 Juryvragen

De juryvragen zijn als volgt geformuleerd door het organiserend comité van het RIZIV:

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

#### 1.

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

#### 2.

Moeten de metabole therapeutische doelen (HbA1c, gewicht, bloeddruk, lipidenprofiel) worden aangepast in functie van de individuele eigenschappen van de patiënt, meer bepaald

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

#### *Nota*

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

#### 3.

Voor elk van de volgende GLP-1 receptoragonisten:

- albiglutide
  - dulaglutide
  - exenatide
  - exenatide met verlengde afgifte
  - liraglutide
  - lixisenatide
- 
- wat is, in vergelijking met de andere antidiabetica (inclusief de insulines),
  - zijn doeltreffendheid op het vlak van de controle van de glycemie?
  - zijn effect op het lichaamsgewicht?
  - zijn effect op de bloeddruk?

- zijn effect op de klinische events (cardiovasculaire events en andere)?
- zijn veiligheidsprofiel (hypoglycemieën, andere ongewenste effecten)?
  
- welke rationele combinaties zijn mogelijk met andere antidiabetica?
  
- voor welke doelpopulatie zijn ze bestemd?
  
- hoe moet de therapeutische doeltreffendheid van deze geneesmiddelen opgevolgd worden?

#### **4.**

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

### **1.1.2 Opdracht van de literatuurgroep**

Het organiserend comité heeft de opdracht voor het literatuuronderzoek als volgt afgeleid:

- Het bespreken van geselecteerde richtlijnen betreffende juryvragen
  - o *2.3.4 (vraag 1 zal worden beantwoord door een expert-spreker op de Consensusconferentie)*
  
- Het zoeken van systematische reviews, meta-analyses en RCT's voor de volgende populaties, vergelijkingen en eindpunten:

### 1.1.2.1 Populaties

De volgende populaties moeten worden onderzocht:  
Volwassenen ( $\geq 18$  jaar) met type 2-diabetes

Geëxcludeerd van dit literatuuronderzoek:

- Kinderen en adolescenten
- Zwangere vrouwen

De volgende subgroepen van patiëntkenmerken zullen specifieke aandacht krijgen:

- Leeftijd/frailty
- Duur van de diabetes (bèta cel functie)
- Comorbiditeit (hoog cardiovasculair risico of cardiovasculaire aandoening)
- Verminderde nierfunctie (gfr  $<60$ ml/min en  $<30$  ml/min)
- Obesitas

### 1.1.2.2 Interventies en vergelijkingen

Dit literatuuronderzoek heeft zich geconcentreerd opGLP-1 receptoragonisten. Enkel producten met een in België geregistreerde indicatie (2 mei 2016) worden bestudeerd (tabel 1).

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

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

Table 1. GLP-1 agonisten die worden geïnccludeerd voor dit literatuuroverzicht

Comparator	
Placebo	
Andere antidiabetica	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Metformine</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sulfonylurea</li></ul>	Glibenclamide Gliclazide Glimepiride Glipizide Gliquidon
<ul style="list-style-type: none"><li>• Thiazolidinediones</li></ul>	Pioglitazone
<ul style="list-style-type: none"><li>• DPP-4 inhibitoren</li></ul>	Alogliptine Linagliptine

	Saxagliptine Sitagliptine Vildagliptine
• Andere GLP-1 receptoragonisten	(within-class comparisons)
• SGLT2 - inhibitoren	Canagliflozine Empagliflozine
• Insuline	Basaal insuline (insuline NPH, glargine, detemir) of Basaal-bolus insulien of 2-3x/d (pre)mixed insuline

Table 2. Antidiabetica die worden geïnccludeerd in dit literatuuroverzicht

We zullen deze geneesmiddelen bestuderen in monotherapie of toegevoegd aan een bestaande glycemieverlagende behandeling indien er onvoldoende glycemiecontrole is.

We zullen vergelijkingen met elke GLP-1 receptoragonist apart rapporteren waar mogelijk.

Informatie over al deze geneesmiddelen zal uit RCT's bekomen worden.

### 1.1.2.3 Eindpunten

Om geselecteerd te worden, moeten studies ten minste één klinisch eindpunt rapporteren als primair eindpunt:

Harde, klinische eindpunten

- Totale mortaliteit
- Cardiovasculaire/cerebrovasculaire morbiditeit en mortaliteit (macrovasculaire aandoeningen)
- Microvasculaire aandoeningen

Intermediaire eindpunten

- HbA1c
- Gewicht
- Bloeddruk

Eindpunten in verband met veiligheid

- (Ernstige) hypoglycemie<sup>1</sup>
- Congestief hartfalen
- Pancreatitis
- Gastro-intestinale ongewenste effecten
- Andere relevante veiligheidseindpunten zullen ook worden gerapporteerd uit de geselecteerde studies

<sup>1</sup> Aangezien de definitie van (ernstige) hypoglycemie sterk kan verschillen tussen studies, zullen we altijd de definitie van de hypoglykemische eindpunten vermelden



#### 1.1.2.4 *Studiecriteria*

Om geïncludeerd te worden in ons literatuuroverzicht, moeten de geselecteerde studies voldoen aan bepaalde criteria.

- Meta-analyses en systematische reviews
  - Zoekvraag komt overeen met een zoekvraag voor deze literatuurstudie
  - Systematische zoekstrategie in meerdere databanken
  - Systematische rapportering van resultaten
  - Inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies
  - Rapportering van klinisch relevante eindpunten (die overeenkomen met onze geselecteerde eindpunten)
  - Enkel rechtstreekse vergelijkingen (geen netwerk-meta-analyses)

#### RCT's

- Er wordt de voorkeur gegeven aan geblindeerde studies, maar niet-geblindeerde studies zullen we niet excluderen
- Duur: minimale duur van 24 weken
- Minimum aantal deelnemers: 40 per studie-arm. Voor studies met meerdere studie-armen, zullen we het aantal deelnemers in vergelijkingen die relevant zijn voor onze search in beschouwing nemen.
- Fase III trials (geen fase II trials)
- Subgroepanalyses zullen worden gerapporteerd indien deze op voorhand waren gespecificeerd en indien deze relevant zijn voor onze zoekvragen. We zullen geen post-hoc analyses weerhouden.
- RCTs in een 100% Aziatische populatie zullen niet worden geïncludeerd, omwille van de lage toepasbaarheid van deze resultaten op een Belgisch populatie. In de meeste Aziatische studies is de dosis van de GLP-1 receptoragonist liraglutide (max 0.9mg/d) lager dan het standaard Europese beleid. Ook zijn de bestudeerde vergelijkingen in monotherapie en de concomitante antidiabetica in combinatietherapie in de studies verschillend van het gebruikelijke Europese klinisch beleid.

#### Observationele studies (om zeldzame veiligheidseindpunten te evalueren)

- Grote cohortstudies (>1000 deelnemers)

Andere bronnen voor veiligheid en dosering:

- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), European Medicines Agency (EMA), Meyler's Side Effects of Drugs (15th edition), Folia Pharmacotherapeutica
- We besloten ook de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) te raadplegen, nadat we merkten dat Meyler's onvoldoende informatie bevatte over deze relatief nieuwe geneesmiddelen.

Sommige publicaties zullen om praktische redenen geëxcludeerd worden:

- Publicaties die niet beschikbaar zijn in Belgische bibliotheken
- Publicaties in andere talen dan Nederlands, Frans, Duits en Engels.
- Ongepubliceerde studies

#### 1.1.2.5 Richtlijnen

Richtlijnen werden geselecteerd in samenspraak met het organisatiecomité op basis van relevantie voor de Belgische situatie en op basis van bepaalde kwaliteitscriteria.

- publicatiedatum: enkel richtlijnen vanaf 2011 komen in aanmerking.
- kwaliteitsbeoordeling: Enkel richtlijnen die *Levels of evidence / Recommendation* geven moeten worden weerhouden.
- Systematische review: de richtlijn moet gebaseerd zijn op een goede systematische zoektocht en bespreking van de literatuur.

Opmerking: een aantal richtlijnen die werden geïnccludeerd voor dit literatuuroverzicht voldoen niet aan al deze selectiecriteria (door een onvolledige search of het ontbreken van levels of evidence). Deze richtlijnen werden geïnccludeerd omdat ze worden beschouwd als een belangrijke internationale referentie (vb. EASD/ADA position statement) of omdat ze relevant zijn op nationaal niveau (vb. Domus Medica).

Om een beoordeling te maken van de striktheid waarmee de richtlijnen ontwikkeld zijn, werden de richtlijnen gescoord voor het domein "Rigour of Development" van de Agree II score. Meer informatie hierover kan gevonden worden op <http://www.agreetrust.org/>

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de items die beoordeeld worden in de Agree II score voor dit domein.

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.

<b>12</b>	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
<b>13</b>	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
<b>14</b>	A procedure for updating the guideline is provided

Table 3 Items beoordeeld door het domein 'Rigour of development' in de Agree II score

Domeinscores worden berekend door de score op elk individueel item op te tellen in één domein en door dit totaal vervolgens uit te drukken als percentage van de maximum mogelijke score voor dit domein. De domeinscore "Rigour of development" kan gebruikt worden om het proces te beoordelen dat toegepast is om de evidentie te verzamelen en samen te vatten, de methodes om de aanbevelingen te formuleren, en om ze te updaten, maar voorzichtigheid is geboden gezien deze score ook een subjectieve factor bevat en dus betwistbaar is.

In het hoofdstuk over de richtlijnen worden de domeinscores voor elke richtlijn weergegeven.

De literatuurgroep zal ook rapporteren of de richtlijnen mee ontwikkeld zijn/geëvalueerd zijn door andere paramedische beroepsgroepen (apothekers, verpleging,...) of door patiënten, en of deze richtlijnen zich richten naar deze groepen.

Een overzicht van overeenkomsten en tegenstrijdigheden dient te worden weergegeven.

## 1.2 Zoekstrategie

### 1.2.1 Principes van de systematische zoekstrategie

*Relevante RCT's, meta-analyses en systematische reviews* werden gezocht met behulp van een getrapte zoekstrategie.

- In een eerste stap is gezocht naar grote systematisch reviews van betrouwbare EBM-producenten (NICE, AHRQ, the Cochrane Library) die een antwoord bieden op de zoekvragen. Eén of meerdere systematische reviews werden geselecteerd als basisdocument. Hieruit werden de referenties van relevante publicaties handmatig gescreend.
- In een tweede stap is systematisch gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), meta-analyses en kleinere systematische reviews die verschenen na de zoekdatum van de geselecteerde systematische reviews.

De volgende elektronische databanken zijn geraadpleegd:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library (CDSR en DARE)

Verschillende andere bronnen werden handmatig geraadpleegd: relevante publicaties, indexen van tijdschriften beschikbaar in de bibliotheek van vzw Farmaka asbl, vooral de onafhankelijke tijdschriften die lid zijn van de International Society of Drug Bulletins (ISDB) zoals Geneesmiddelenbulletin (Nederland), Folia Pharmacotherapeutica (België), La Revue Prescrire (Frankrijk), Drug & Therapeutics Bulletin (UK), Therapeutics Letter (Canada), Geneesmiddelenbrief (België), Arzneimittelbrief (Duitsland),...

*Richtlijnen* zijn gezocht via de link naar "evidence-based guidelines" beschikbaar op de website van vzw Farmaka asbl ([www.farmaka.be](http://www.farmaka.be)) en op de website van CEBAM ([www.cebam.be](http://www.cebam.be)). Deze bevatten links naar de nationale en frequentst geconsulteerde internationale richtlijnen, alsook links naar zoekmotoren voor richtlijnen, zoals National Guideline Clearinghouse en G-I-N.

### 1.2.2 Details zoekstrategie

De volgende systematische review werd geselecteerd als brondocument om te zoeken naar relevantie publicaties.

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

Om RCT's terug te vinden die verschenen na de zoekdatum van bovenstaande publicaties, werd een zoekstrategie ontwikkeld in Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Een bijkomend brondocument werd geselecteerd als brondocument om relevante cohortstudies te vinden:

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

Ook hier ontwikkelden we een zoekstrategie in Pubmed om relevante cohortstudies te vinden die verschenen na de zoekdatum van bovenstaande publicatie.

De details van de zoekstrategie kan u vinden in Appendix I van het volledige Engelstalige literatuurrapport.

### 1.3 Selectieprocedure

Selectie van relevante referenties is uitgevoerd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Verschillen zijn na discussie in consensus opgelost. Een eerste selectie van referenties gebeurde op basis van titel en abstract. Wanneer de titel of het abstract onvoldoende uitsluitsel konden geven over inclusie, werd het volledige artikel gelezen om te besluiten tot in- of exclusie.

In- en exclusiecriteria van de verschillende soorten studies kan u lezen in hoofdstuk 1.1.2 met de relevante populaties, interventies eindpunten en studiecriteria.

## 1.4 Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidentie

Om de kwaliteit van de beschikbare evidence te beoordelen werd het GRADE systeem gebruikt. In andere systemen die “levels of evidence” toekennen, wordt een meta-analyse vaak aanzien als het hoogste niveau van evidentie. In GRADE daarentegen wordt enkel de kwaliteit van het oorspronkelijke studiemateriaal beoordeeld. Of de resultaten van oorspronkelijke studies gepoold werden in een meta-analyse is niet van belang voor de kwaliteit van de evidence.

Het GRADE-systeem is outcome-gericht. De kwaliteit van de evidence wordt dus voor elk eindpunt beoordeeld, over alle studies heen.

Het GRADE systeem beoordeelt volgende items:

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

Table 4 Items die beoordeeld worden in het GRADE systeem

In dit literatuuronderzoek werd het item “publication bias” niet beoordeeld.

Bij de beoordeling van de verschillende items hebben we volgende werkwijze gevolgd:

### **Study design**

In dit literatuuronderzoek werden RCT's en observationele studies opgenomen. RCT's starten als 'high quality of evidence' (4 punten). Observationele studies starten als 'low quality of evidence' (2 punten). Punten kunnen worden afgetrokken voor items die als 'hoog risico van bias' worden beoordeeld.

### **Study quality**

Om de methodologische kwaliteit van de RCT's te beoordelen, hanteerden we de volgende criteria:

- **Randomisatie:** als er een beschrijving bestaat van de methode om de randomisatievolgorde te genereren, voldoet die dan (tabel met aselechte getallen, computergegenereerd, opgooien van een munt, enz.) of niet (alternerend, geboortedatum, ziekenhuisnummer, enz.)?
- **Afscherming van de toewijzing (*allocation concealment*):** als er een beschrijving van de toewijzingsmethode bestaat, werd die dan voldoende afgeschermd (centrale toewijzing, enz.) of niet (open schema, niet-verzegelde enveloppen, enz.)?
- **Blinding:** Wie werd geblindeerd? Proefpersonen/personeel/beoordelaars. Als er een beschrijving van de blinderingsmethode bestaat, voldoet die dan (identiek placebo, actief placebo, enz.) of niet (vergelijking van tablet vs. injectie zonder dubbel placebo)?
- **Ontbrekende resultaatgegevens:** Follow-up, beschrijving van uitsluitingen en drop-outs, ITT.
- **Selectieve resultaatrapportering**

Bij gebruik van een meta-analyse of een systematische review werd de kwaliteit van de ingesloten studies beoordeeld. Het GRADE-systeem beoordeelt niet de kwaliteit van de meta-analyse of de systematische review, maar enkel de kwaliteit van de RCT's die werden opgenomen in de meta-analyse/systematische review.

### **Toepassing in GRADE:**

Als men van mening was dat een van de bovenvermelde criteria voor een specifiek eindpunt een groot risico op bias inhield, werden punten afgetrokken.

Bijvoorbeeld:

- Niet-blinding van proefpersonen zal de validiteit van de resultaten niet verminderen voor het eindpunt 'mortaliteit', maar wel voor een subjectief eindpunt zoals pijn. Daarom wordt voor het eindpunt 'pijn' een punt afgetrokken.
- Een slechte follow-up zonder ITT-analyse zal het risico op bias verhogen. Daarom wordt in dat geval een punt afgetrokken.

### **Consistency**

Goede “consistency” betekent dat meerdere studies een vergelijkbaar of consistent resultaat hebben. Indien slechts 1 studie beschikbaar is, kan de “consistency” niet beoordeeld worden. Dit wordt in het syntheserapport geformuleerd als “NA” (not applicable).

Deze “consistency” is beoordeeld door de bibliografiegroep en het leescomité op basis van het geheel aan beschikbare studies. Hierbij werd rekening gehouden met:

- Statistische significantie
- De richting van het effect als er geen statistische significantie bereikt werd
- Voor meta-analyses: statistisch aangetoonde heterogeniteit

### **Directness**

Dit gaat over de generaliseerbaarheid van de gegevens naar de werkelijke populatie (externe validiteit). Als dus de studiepopulatie, de bestudeerde interventie en controle groep of de bestudeerde eindpunten niet relevant zijn kunnen hier punten worden afgetrokken. Ook wanneer indirecte vergelijkingen gemaakt worden, wordt een punt afgetrokken.

### **Imprecision**

Een punt wordt afgetrokken voor *imprecision* als het 95%-betrouwbaarheidsinterval zowel het punt van merkbaar nadeel als het punt van merkbaar voordeel overschrijdt (bv. RR 95%BI  $\leq 0.5$  tot  $\geq 1.5$ ).

Bijkomende overwegingen voor observationele studies

Wanneer bij observationele studies geen punten worden afgetrokken voor risk of bias in 1 van bovenstaande categorieën, kan een punt worden toegekend wanneer het effect erg groot is (hoge odds ratio), wanneer er aanwijzingen zijn van een dosis-responsgradiënt of (zeldzaam) wanneer alle waarschijnlijke confounders of andere bias ons vertrouwen in het geschatte effect doet toenemen.

### **Toepassen GRADE wanneer er veel studies zijn voor één eindpunt:**

Punten worden enkel afgetrokken als de methodologische problemen in belangrijke mate bijdragen tot het resultaat. Als bvb 1 studie van slechte kwaliteit bevestigt wat 2 grote studies van goede kwaliteit al vonden, worden er geen punten afgetrokken.

Meer informatie is te vinden op de website <http://www.gradeworkinggroup.org>



## 1.5 Samenvatting van de studieresultaten

Het volledig rapport bevat per onderzoeksvraag

- (Uitgebreide) samenvatting van geselecteerde richtlijnen
- de evidentietabellen (Engelstalig) van de systematische reviews en/of RCT's waarop de antwoorden op de onderzoeksvragen gebaseerd zijn
- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (Engelstalig) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem

Het synthese rapport bevat per onderzoeksvraag

- (Korte) samenvatting van geselecteerde richtlijnen
- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (in Nederlands / Frans) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem

De conclusies werden besproken en aangepast door discussie tussen de auteurs van het literatuuronderzoek en het leescomité van de bibliografiegroep.

## Referenties

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care.  
Website: <http://clinicalevidence.bmj.com>
2. Minerva is a journal for evidence-based medicine published in Belgium. Website: [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)
3. GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org>
4. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
5. Guyatt G, Oxman A, Kunz R et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6

## 2 Kritische reflecties van het leescomité en de literatuurgroep

### 2.1 Richtlijnen

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

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

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

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

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

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

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

### 2.2 Populaties

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

#### 2.2.1 Subgroep – leeftijd

Hoewel de leeftijd van inclusie in de meeste studies tot 75 of 80 jaar liep, waren de geïncludeerde patiënten vaak van middelbare leeftijd: gemiddeld 50-60 jaar. Diabetes is een chronische aandoening waarvan de prevalentie toeneemt met de leeftijd. Er is onvoldoende informatie over antidiabetica bij ouderen (>75 jaar). Er is geen informatie bij kwetsbare ouderen ('frail elderly').

### 2.2.2 Subgroep – gewicht

De gemiddelde BMI in de studies was steeds  $> 30\text{kg/m}^2$ . Meestal werd er geen stratificatie uitgevoerd volgens BMI-categorie en er werden weinig subgroepanalyses uitgevoerd voor patiënten met een bepaalde BMI. In sommige studies (vooral met exenatide en liraglutide) was een BMI  $< 25\text{kg/m}^2$  een exclusie criterium. In de meeste studies was een BMI  $> 45\text{kg/m}^2$  een exclusie criterium. We kunnen besluiten dat GLP-1 receptor agonisten hoofdzakelijk werden bestudeerd in een populatie met overgewicht en obesitas, maar kunnen geen andere definitieve uitspraken doen.

### 2.2.3 Subgroep – hoog cardiovasculair risico

In de meeste studies die HbA1c uitkomsten bekeken, werden patiënten met een ‘klinisch relevante’ hartaandoening of met een recente cardiaal ‘event’ geëxcludeerd. Wanneer ze toch werden geïnccludeerd, werd niet altijd gerapporteerd hoeveel patiënten er precies een cardiovasculaire aandoening hadden. Wanneer dit wel werd gerapporteerd, bleek het aantal patiënten met een cardiovasculaire aandoening in de studies laag te zijn.

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

### 2.2.4 Subgroep - nierinsufficiëntie

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

### 2.2.5 Subgroep – duur van de diabetes

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

## 2.3 Studieduur

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

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

## 2.4 Eindpunten

### 2.4.1 Werkzaamheid

De grote meerderheid van de studies was ontworpen om verschillen in glycemiecontrole vast te stellen. Verandering in HbA1c was vaak de primaire uitkomstmaat. De studies rapporteren ook andere glycemische eindpunten, gewichtsverandering, bloeddruk... Deze surrogaateindpunten reflecteren niet noodzakelijk een verandering in een klinisch relevant, hard eindpunt.

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

### 2.4.2 Veiligheid

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

### 2.4.3 Zeldzame ongewenste effecten

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

## 2.5 Methodologische problemen – studiekwaliteit

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

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

## 2.6 GRADE

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

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

## 2.7 Statistisch significant versus klinisch relevant

Een studie kan non-inferioriteit aantonen, of superioriteit van een bepaald geneesmiddel, in vergelijking met een andere behandeling. Een puntschatting en een betrouwbaarheidsinterval rond deze puntschatting worden gewoonlijk gerapporteerd. Het betrouwbaarheidsinterval geeft ons een idee van de (im)precisie van onze schatting en van de grenzen waarbinnen het werkelijke effect zich waarschijnlijk bevindt (1). Het is belangrijk te beseffen dat het werkelijke effect zich overal in dit betrouwbaarheidsinterval kan bevinden.

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

Op deze manier worden de resultaten in dit document weergegeven.

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

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

- voor intermediaire eindpunten zoals HbA1c of gewicht is dit moeilijker. Het AHRQ rapport stelt een HbA1C verschil van 0.3% voor als een 'minimaal belangrijk klinisch verschil'. Voor gewicht stellen ze 1 kg voor. Deze verschillen werden gesuggereerd door klinische experts en zijn, volgens de AHRQ, deels onderbouwd door de literatuur.

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

Dus de jury zal moeten besluiten, gebaseerd op de resultaten uit dit document, en gebaseerd op de commentaren van de experts in het werkveld, of de 'body of evidence' voldoende is, of een verschil tussen twee behandelingen groot genoeg is en of ons vertrouwen in de resultaten groot genoeg is

om een aanbeveling voor of tegen een bepaalde behandeling te maken. Dit alles met oog voor patiënt-gerelateerde factoren, onze lokale gezondheidszorg en natuurlijk de kostprijs voor de patiënt en de maatschappij.

## 2.8 Een woordje uitleg over enkele methodologische problemen

### 2.8.1 Primair eindpunt – secundair eindpunt

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

### 2.8.2 Number needed to treat

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

### 2.8.3 Non-inferioriteitsstudies

Non-inferioriteitsstudies worden ontworpen om te achterhalen of een nieuw geneesmiddel 'niet inferieur is' (eigenlijk: niet onaanvaardbaar slechter is) dan een actieve 'conventionele' behandeling. Om dit te toetsen wordt een non-inferioriteitsmarge gekozen: een drempel waaronder men kan besluiten dat het nieuwe geneesmiddel niet (aanmerkelijk) slechter is dan de comparator. Het uitvoeren en rapporteren van non-inferioriteitsstudies zou moeten gebeuren volgens bepaalde standaarden (2, 3).

- De **comparator** zou een bewezen werkzaamheid moeten hebben in de populatie die wordt bestudeerd. In de non-inferioriteitsstudie moet deze comparator op dezelfde manier worden gebruikt als in de 'historische' studies waarin zijn werkzaamheid versus placebo werd vastgesteld.
- de keuze van de non-inferioriteits**marge** is belangrijk: een zeer brede marge zal makkelijker statistische non-inferioriteit aantonen, maar zal leiden tot twijfels over de eigenlijke werkzaamheid en het klinisch voordeel. Een geldige keuze voor de marge zou moeten gebaseerd zijn op vroegere placebo-gecontroleerde studies van de comparator.

De marges voor het behandelverschil in HbA1c die werden gekozen in de geïncludeerde studies zijn meestal 0.3% of 0.4% (ofwel: we aanvaarden dat het nieuwe geneesmiddel 0.3% of 0.4% minder HbA1c daling veroorzaakt dan het controlegeneesmiddel).

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

In vele non-inferioriteitsstudies in dit literatuuroverzicht werd niet voldaan aan 1 of meer van deze standaarden (vb dosis van het controlegeneesmiddel, follow-up van het controlegeneesmiddel, geen adequate statistische analyse...) Dit is jammer omdat *'The less rigorously conducted the trial, the easier it can be to show non-inferiority'* (3) (*Hoe minder strict de studie werd uitgevoerd, hoe makkelijker het kan zijn om non-inferioriteit aan te tonen*).

#### **2.8.4 Ontbrekende waarden in non-inferioriteitsstudies**

Een gerelateerd probleem is het ontbreken van waarden (gegevens) in een (non-inferioriteits)studie. De manier waarop deze waarden worden aangepakt kan de resultaten beïnvloeden en kan mogelijk een bias doen ontstaan in de richting van een besluit tot non-inferioriteit (4-6). In de studies die werden geïncorporeerd in dit rapport kunnen twee benaderingswijzen worden onderscheiden: last observation carried forward (LOCF) and MMRM (mixed model for repeated measures). Men beschouwt LOCF als de methode met een hoger risico van bias omdat het eerdere meetwaarden beschouwt als de uiteindelijke waarde. Deze methode zal vaak het effect van een behandeling onderschatten, maar, afhankelijk van de evolutie van het behandelingseffect in de tijd en afhankelijk van het patroon van drop-out, kan de bias in beide richtingen bewegen. Daarnaast zijn bij LOCF de betrouwbaarheidsintervallen gewoonlijk kleiner en kan de kans op type I fout (vals positieve resultaten) toenemen (4-6).

De MMRM methode is een complex statistisch model waarin geen simpele imputatie wordt gebruikt, maar waarin alle beschikbare gegevens worden gebruikt om een schatting te maken van het gemiddelde effect van de behandeling. Men neemt aan dat deze analyse minder vertekende resultaten geeft dan de LOCF methode, zonder sterke toename van de type 1 fout (4-6).

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



## 3 Richtlijnen

### 3.1 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen

#### 3.1.1 Geselecteerde richtlijnen

De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport, kunnen gevonden worden in onderstaande tabel.

Abbreviation	Guideline
<b>AACE/ACE 2015(7)</b>	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.
<b>ADA 2016(8)</b>	American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016
<b>CDA 2013(9)</b>	Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada - 2013
<b>Domus Medica 2015(10)</b>	Domus Medica -Diabetes mellitus type 2. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. 2015.
<b>EASD/ADA 2015(11)</b>	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.
<b>ESC/EASD 2013(12)</b>	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.
<b>NICE 2015(13)</b>	Type 2 diabetes in adults: management. Clinical guideline update (NG28). 2015.
<b>ERBP 2015(14)*</b>	European Renal Best Practice: Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). 2015.

Table 5: De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport

\*Aangezien de ERBP 2015-richtlijn specifieke aanbevelingen doet voor de populatie van diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 3b of hoger, en niet van toepassing is op alle diabetes type 2-patiënten, zullen de aanbevelingen van deze richtlijn apart worden samengevat.

### 3.1.2 Grades of recommendation

De *grades of recommendation* (sterkte van de aanbeveling) en *levels of evidence* (niveaus van evidentie) zoals gedefinieerd in elke richtlijn, kunnen gevonden worden in onderstaande tabellen.

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

Table 6: Grades of recommendation en levels of evidence van de AACE/ACE 2015-richtlijn

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

Table 7: Grades of recommendation en levels of evidence van de ADA 2016-richtlijn

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

Table 8: Grades of recommendation en levels of evidence van de CDA2013-richtlijn

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

Table 9: Grades of recommendation en levels of evidence van de Domus Medica 2015-richtlijn

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

Table 10: Grades of recommendation en levels of evidence van de EASD/ADA 2015-richtlijn

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

Table 11: Grades of recommendation en levels of evidence van de ESC/EASD 2013-richtlijn

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

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

Table 12: Grades of recommendation en levels of evidence van de NICE 2015-richtlijn

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

Table 13: Grades of recommendation en levels of evidence van de ERBP 2015-richtlijn

### 3.1.3 Agree II score

Informatie over de Agree II score kan gevonden worden in het hoofdstuk “Methodologie”.

Een samenvatting van de beoordeling van de individuele items van de domeinscore door de literatuurgroep voor elke richtlijn kan gevonden worden in onderstaande tabel. De totale domeinscore werd ook in deze tabel gerapporteerd.

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

Table 14: AGREE-score van de geselecteerde richtlijnen op het item “Rigour of development”

### **3.1.4 Geïnccludeerde populaties – interventies – outcomes – ontwikkelingsgroep – doelpubliek**

Voor de geïnccludeerde populaties, interventies, belangrijkste eindpunten, de ontwikkelingsgroep en het doelpubliek van de geselecteerde richtlijnen, verwijzen we naar het volledig rapport.

## 3.2 Therapeutische metabolische streefwaarden

### 3.2.1 Glycemische streefwaarden

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

De volgende kenmerken worden vermeld:

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

Table 15: Samenvatting van patiëntenkenmerken waarop de keuze van een HbA1c streefwaarde zou moeten gebaseerd zijn, volgens de richtlijnen.

De meeste richtlijnen bepalen een glycemische streefwaarde voor de meeste patiënten, een striktere glycemische streefwaarde voor sommige patiënten, en een minder strikte glycemische streefwaarde voor anderen (CDA 2013, Domus Medica 2015, ADA 2016, EASD/ADA 2015, ESC/EASD 2013). NICE 2015 beveelt een algemeen HbA1c-streefgebied aan tussen 6.5% (47.5 mmol/mol) en 7% (53 mmol/mol). AACE/ACE 2015 beveelt een standaard-streefwaarde aan van  $\leq 6.5\%$  (47.5 mmol/mol), en een minder strikt streefgebied van 7-8% (53- 63.9 mmol/mol).

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

Table 16: Standaard-streefwaarde, striktere en minder strikte HbA1c-streefwaardes, volgens de richtlijnen.

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

Eén richtlijn stelt dat de streefwaarde  $\geq 8.5\%$  (69.4 mmol/mol) zou moeten zijn bij kwetsbare ouderen (CDA 2013).

Eén richtlijn beveelt geen striktere controle aan voor diabetici met een eGFR  $< 45$  mL/min. De HbA1c-streefwaarde van deze populatie zou 7.0 tot 8.5% (53 to 69.4 mmol/mol) moeten zijn, afhankelijk van patiëntenkenmerken (ERBP 2015).

Er waren geen specifieke aanbevelingen over HbA1c-streefwaarden bij obese personen.

### 3.2.2 Streefwaarden voor lichaamsgewicht

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

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

### 3.2.3 Streefwaarden voor dyslipidemie

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

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

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

Eén richtlijn beveelt niet aan tot een bepaalde streefwaarde te behandelen (ADA 2016).

Deze richtlijn beveelt aan om gezonde ouderen te behandelen tot dezelfde streefwaarden als andere patiënten. Bij kwetsbare ouderen moet overwogen worden in hoeverre er een voordeel kan verwacht worden van een statine (ADA 2016) .

This guideline recommends to treat healthy elderly to the same goals as other patients. In frail elderly, the likelihood of benefit with a statin should be considered (ADA 2016).

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

Er waren geen specifieke aanbevelingen rond cholesterol-streefwaarden in functie van de diabetesduur of bij obese personen.



### 3.2.4 Bloeddrukstreefwaarden

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

	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

Table 18: Systolische and diastolische bloeddrukstreefwaarden volgens de richtlijnen.

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

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

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

### 3.3 GLP-1 receptoragonisten

#### 3.3.1 Wat is de rol van GLP-1 receptoragonists?

	<b>CDA 2013 (LoE/GoR)</b>	<b>ADA 2016 EASD/ADA 2015 (LoE/GoR)</b>	<b>Domus Medica 2015 (LoE/GoR)</b>	<b>NICE 2015 (LoE/GoR)</b>	<b>AACE/ACE 2015 (LoE/GoR)</b>
<b>1st step</b>	Metformin <b>(A for overweight patients; D, consensus for non- overweight patients)</b>	Metformin <b>(A)</b>	Metformin <b>(1A)</b>	Metformin <b>(no LoE/GoR)</b>	Metformin OR GLP-1, DPP4, SGLT2, acarbose if entry A1C <7.5% (58.5 mmol/mol)  <b>(C, BEL 3)</b>
<b>2<sup>nd</sup> step (intensification)</b>	Choose from all other classes <b>(D, consensus)</b>	Second oral agent, GLP-1 or basal insulin <b>(A)</b>	Other oral agent <b>(1C)</b>	DPP4-i OR pioglitazone OR sulfanylurea <b>(no LoE/GoR)</b>	Immediately if HbA1c >7.5% (58.5 mmol/mol) Met + GLP-1 or SGLT2 OR DPP-4  <b>(C, BEL 3)</b>
<b>3rd step (intensification)</b>		Add third agent (choice between oral agents, GLP-1 or basal insulin)  <b>(no LoE/GoR)</b>	Third oral drug, basal insulin, or GLP-1 <b>(1C)</b>	Met + DPP4+SU OR met+pio+SU OR met+ pio Or SU + SGLT- 2 OR insulin <b>(no LoE/GoR)</b>	
<b>4th step (intensification)</b>		Metformin + basal insulin + prandial insulin OR GLP-1  <b>(no LoE/GoR)</b>		Met + SU + GLP-1 // GLP-1 + insulin ONLY if specialist care advice <b>(no LoE/GoR)</b>	

Table 19: Samenvatting van de eerstekeuze-geneesmiddelen voor elke stap van de diabetesbehandeling. Groen: de stappen waarin een GLP-1 RA een mogelijke keuze is volgens de richtlijnen. LoE: level of evidence. GoR: grade of recommendation.

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

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

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

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

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

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

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

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

Table 20: Samenvatting van voordelen en nadelen van en overwegingen bij GLP-1 RA

Vijf van de geselecteerde richtlijnen hebben tabellen met een samenvatting van de voordelen en nadelen van, en de overwegingen bij, GLP-1 RA's (AACE/ACE 2015, ADA 2016, CDA 2013, Domus Medica 2015, ERBP 2015). Geen van deze tabellen maakten deel uit van een formele aanbeveling, dus werden er geen niveaus van evidentie of graden van aanbeveling toegekend aan deze stellingen.

Alle vijf de richtlijnen vermelden het effect van GLP-1 RA's op het verlagen van de glucose, hypoglycemie, en gewicht als voordelen.

Het gebruiksgemak werd in drie richtlijnen vermeld, één keer als een voordeel ten opzichte van insuline (Domus Medica 2015), en twee keer als nadeel ten opzichte van orale antidiabetische medicatie (ADA 2016, CDA 2013).

Het effect op cardiovasculaire risicofactoren (bloeddruk) werd vermeld als een voordeel in twee richtlijnen (ADA 2016, Domus Medica 2015). Twee richtlijnen halen echter het gebrek aan gegevens over harde eindpunten (CV events, mortaliteit, diabetes-gerelateerde complicaties) en werkzaamheid op lange termijn aan als een mogelijk nadeel (Domus Medica 2015, ERBP 2015).

Drie richtlijnen bespreken ongewenste effecten (AACE/ACE 2015, ADA 2016, CDA 2013). Allen vermelden GI-stoornissen en een onzeker risico van pancreatitis. Twee richtlijnen vermelden schildklierstoornissen/kanker (ADA 2016, CDA 2013).

Drie richtlijnen vermelden een contra-indicatie van GLP-1RA's bij nierfalen (AACE/ACE 2015, Domus Medica 2015; ERBP 2015). De ERBP 2015 richtlijn maakt een onderscheid tussen de verschillende GLP-1 agonisten (exenatide, liraglutide, en lixisenatide) bij het gebruik bij chronisch nierlijden.

Drie richtlijnen vermelden de hoge kostprijs van GLP-1 RA's als een nadeel (ADA 2016, CDA 2013, Domus Medica 2015).

### 3.3.2 Welke combinaties met andere antidiabetica zijn rationeel?

Twee richtlijnen geven geen voorkeur aan bepaalde combinaties met GLP-1 RA's (CDA 2013, AACE/ACE 2015).

ADA 2016 en EASD/ADA 2015 bevelen aan om metformine en een GLP-1 RA te combineren met een SU, een TZD of een basaal insuline. De combinatie van metformine, basale insuline en GLP-1 RA wordt ook aanbevolen (als een vierde stap).

Wanneer een GLP-1 RA en een basaal insuline worden gecombineerd, raadt Domus Medica 2015 aan om de behandeling met een sulfonyleureum en insuline te behouden.

NICE 2015 beveelt de combinatie metformine + sulfonyleureum + GLP-1 RA aan. De combinatie GLP-1 RA + insuline wordt enkel aanbevolen wanneer advies van een specialist en blijvende opvolging van een multidisciplinair team voorhanden zijn.

### 3.3.3 Hoe wordt de behandeling met GLP-1 opgevolgd ?

De meeste richtlijnen raden aan glucose iedere 3-6 maanden te controleren, en om de medicatie aan te passen als de streefwaarde niet is bereikt (CDA 2015, ADA 2016, EASD/ADA 2015, AACE/ACE 2015).

NICE 2015 beveelt aan om GLP-1 RA's enkel verder te zetten als een daling van het HbA1c met ten minste 1% (11 mmol/mol) en een gewichtsverlies van minstens 3% van het initiële lichaamsgewicht werd bereikt binnen de 6 maanden.

### 3.3.4 Speciale groepen – Nierinsufficiëntie

Voor personen met diabetes en chronische nierinsufficiëntie met een eGFR <45 mL/min, beveelt de ERBP 2015 richtlijn metformine aan in een eerste stap, in een dosis die aangepast is aan de nierfunctie (1500-850 mg per dag bij CKD-3, 500 mg/dag bij CKD-4, voorzichtig te overwegen bij CKD-5).

Als een tweede stap wordt aanbevolen een geneesmiddel met een laag risico van hypoglycemie toe te voegen. Dit zou een GLP-1 RA kunnen zijn.

Dosisaanpassingen zijn nodig met exenatide en lixisenatide vanaf CKD stadium 2 (<90 mL/min). Exenatide moet vermeden worden vanaf CKD stadium 4 (<30 mL/min).

### 3.3.5 Speciale groepen – Andere

**Er waren geen specifieke aanbevelingen over GLP-1 RA's bij ouderen, in functie van de diabetesduur, bij diabetici met een comorbiditeit, of bij obese personen.**





## 4 Albiglutide – Samenvatting en conclusies

### 4.1 Monotherapie

#### 4.1.1 Albiglutide versus placebo

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

	albiglutide		
<b>Severe hypoglycaemia</b>	309 (1) 52 weeks	Albi 30 mg:0 Albi 50mg:0 Pla: 0	Not applicable

Table 21

In deze dubbelblinde RCT werden 309 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met dieet en beweging, gerandomiseerd naar albiglutide 30 mg 1x per week, albiglutide 50 mg 1x per week of placebo voor 52 weken. De gemiddelde leeftijd was 53 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 4 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.1% en de gemiddelde BMI was 33.5kg/m<sup>2</sup>. Slechts 3% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging leidde het toevoegen van beide doses van albiglutide, na 52 weken, tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo (gemiddeld verschil -0.84% met albiglutide 30 mg en -1.04% met albiglutide 50 mg in vergelijking met placebo).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

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

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd.

De auteurs melden dat studie-uitval door ongewenste effecten meer werd waargenomen met albiglutide 30 mg (5%) en albiglutide 50 mg (13%) in vergelijking met placebo (2%).

*GRADE: not applicable*

De proporties patiënten met diarree en nausea werden beschreven als 'gelijk' tussen beide groepen. Het aantal patiënten met braken werd beschreven als 'hoger' met albiglutide (3% in beide groepen) in vergelijking met placebo (1%).

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

## 4.2 Combinatietherapie met metformine

### 4.2.1 Albiglutide + metformine versus placebo + metformine

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

Table 22

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

403 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine ( $\geq 1500$  mg of maximaal getolereerde dosis) werden gerandomiseerd naar albiglutide 30 mg of placebo voor 104 weken. Albiglutide 30 mg kon verhoogd worden tot 50 mg in geval van persisterende hyperglycemie. De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.2% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>. Het is onduidelijk hoeveel deelnemers een myocardinfarct hadden in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine leidde het toevoegen van albiglutide na 104 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo (gemiddeld verschil -0.9%)

*GRADE: LOW quality of evidence*

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

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 6.6% met albiglutide en 5% met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 13% van de deelnemers met albiglutide en 11% van de deelnemers met placebo. Nausea werd gerapporteerd bij 10% van de deelnemers met albiglutide en 7.9% van de deelnemers met placebo en beschreven als 'vergelijkbaar'.

Braken werd gerapporteerd bij 5.6% van de deelnemers met albiglutide en 1.0% van de deelnemers met placebo.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

## 4.2.2 Albiglutide + metformine versus glimepiride + metformine

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

Table 23

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

609 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine ( $\geq 1500$ mg of maximaal getolereerde dosis) werden gerandomiseerd naar albiglutide 30 mg of glimepiride 2 mg voor 104 weken. Albiglutide 30 mg kon verhoogd worden tot 50 mg in geval van persisterende hyperglycemie (gemiddelde dosis aan het einde van de studie 40.5mg). Glimepiride kon verhoogd worden tot 4 mg in geval van persisterende hyperglycemie (gemiddelde dosis aan het einde van de studie 3.1 mg).

De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.2% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>. Het is onduidelijk hoeveel deelnemers een myocardinfarct hadden in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine leidde het toevoegen van albiglutide na 104 weken tot een daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van glimepiride. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: LOW quality of evidence*

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

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 6.6% met albiglutide en 4.6% met glimepiride.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 12.6% van de deelnemers met albiglutide en 9.1% van de deelnemers met glimepiride.

Nausea werd gerapporteerd bij 10.3% van de deelnemers met albiglutide en 6.2% van de deelnemers met glimepiride en beschreven als 'vergelijkbaar'.

Braken werd gerapporteerd bij 5.6% van de deelnemers met albiglutide en 6.2% van de deelnemers met glimepiride.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

### 4.2.3 Albiglutide + metformine versus sitagliptine + metformine

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

Table 24

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

604 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine ( $\geq$ 1500mg of maximaal getolereerde dosis) werden gerandomiseerd naar albiglutide 30 mg of sitagliptine 100

mg voor 104 weken. Albiglutide 30 mg kon verhoogd worden tot 50 mg in geval van persisterende hyperglycemie (dit gebeurde bij 53% van de patiënten).

De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.2% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>. Het is onduidelijk hoeveel deelnemers een myocardinfarct hadden in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine leidde het toevoegen van albiglutide na 104 weken tot een grotere daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine resulteerde het toevoegen van albiglutide na 104 weken **niet** in een statistisch significant verschillende gewichtsdeling in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 6.6% met albiglutide en 3.6% met sitagliptine.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 12.6% van de deelnemers met albiglutide en 8.6% van de deelnemers met sitagliptine.

Nausea werd gerapporteerd bij 10.3% van de deelnemers met albiglutide en 6.6% van de deelnemers met sitagliptine en beschreven als 'vergelijkbaar'.

Braken werd gerapporteerd bij 5.6% van de deelnemers met albiglutide en 4.3% van de deelnemers met sitagliptine.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*



### 4.3 Combinatietherapie met metformine en sulfonyleurea

#### 4.3.1 Albiglutide + metformine + glimepiride versus placebo + metformine + glimepiride

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

Table 25

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

397 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine  $\geq 1500$ mg/d + glimepiride 4mg/d werden gerandomiseerd naar additionele albiglutide of placebo voor 52 weken. De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.2% en de gemiddelde BMI was 32 kg/m<sup>2</sup>. Slechts 4.2% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd. Albiglutide 30 mg kon verhoogd worden tot 50 mg in geval van persisterende hyperglycemie (gemiddelde dosis aan het einde van de studie 41.9 mg).

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine en glimepiride leidde het toevoegen van albiglutide, na 52 weken, **tot een** HbA1c dat -0.87% lager was in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

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

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 4.4% met albiglutide en 5.2 % met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 8.9% van de deelnemers met albiglutide en 2.6% van de deelnemers met placebo.

Nausea werd gerapporteerd bij 9.6% van de deelnemers met albiglutide en 3.5% van de deelnemers met placebo.

Braken werd gerapporteerd bij 2.6% van de deelnemers met albiglutide en 0.9% van de deelnemers met placebo.

*GRADE: not applicable*

Ernstige hypoglycemie zag men bij 0.4% van de deelnemers met albiglutide en 0% met placebo.

*GRADE: not applicable*

### 4.3.2 Albiglutide + metformine + glimepiride versus pioglitazone + metformine + glimepiride

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

Table 26

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

569 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine  $\geq 1500$ mg/d + glimepiride 4mg/d werden gerandomiseerd naar additionele albiglutide 30 mg/w of pioglitazone 30 mg/d voor 52 weken. De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.2% en de gemiddelde BMI was 32 kg/m<sup>2</sup>. Slechts 4.2% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Albiglutide 30 mg kon verhoogd worden tot 50 mg in geval van persisterende hyperglycemie (gemiddelde dosis aan het einde van de studie 41.9 mg). Pioglitazone kon verhoogd worden tot 45 mg in geval van persisterende hypoglycemie (gemiddelde dosies aan het einde van de studie 37.1 mg).

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine en glimepiride leidde het toevoegen van albiglutide, na 52 weken, tot een daling van het HbA1c dat echter 0.25% hoger was was in vergelijking met het toevoegen van pioglitazone. De non-inferioriteit van albiglutide in vergelijking met pioglitazone kon niet worden aangetoond.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine en glimepiride was er na 52 weken een gewichts daling in de albiglutidegroep in vergelijking met de pioglitazonegroep (waarin het gewicht was gestegen tegenover baseline).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 4.4% met albiglutide en 6.9 % met pioglitazone.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 8.9% van de deelnemers met albiglutide en 5.4% van de deelnemers met pioglitazone.

Nausea werd gerapporteerd bij 9.6% van de deelnemers met albiglutide en 4.3% van de deelnemers met pioglitazone.

Braken werd gerapporteerd bij 2.6% van de deelnemers met albiglutide en 1.8% van de deelnemers met pioglitazone.

*GRADE: not applicable*

Ernstige hypoglycemie zag men bij 0.4% van de deelnemers met albiglutide en 1.1% met pioglitazone.

*GRADE: not applicable*

### 4.3.3 Albiglutide + metformine +/- sulfonylurea versus insulin glargine + metformine +/- sulfonylurea

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

Table 27

In deze open label, non-inferioriteits-RCT werden 779 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine  $\geq 1500$  mg/d met of zonder een sulfonyleureum, gerandomiseerd naar albiglutide 30 mg/w of insuline glargine 1x/d voor 52 weken. Albiglutide kon verhoogd worden tot 50 mg/w in geval van persisterende hyperglycemie (gemiddelde dosis aan het einde van de studie 43.4 mg/w). Insuline glargine werd getitreerd op basis van nuchtere plasmagluucose (gemiddelde dosis aan het einde van de studie 35.1 units/d).

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

De gemiddelde leeftijd was 55.5 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 8.8 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.3% en de gemiddelde BMI was  $33 \text{ kg/m}^2$ . Slechts 5% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine +/- een sulfonyleureum, was het toevoegen van albiglutide, na 52 weken, **niet inferieur** aan het toevoegen van insuline glargine op gebied van de HbA1c daling.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine +/- een sulfonyleureum was er na 52 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van albiglutide in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine

Het gewicht in de albiglutide groep was gedaald in vergelijking met de insuline glargine groep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 6.2% met albiglutide en 2.5% met insuline glargine.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 7.5% van de deelnemers met albiglutide en 4.1% van de deelnemers met insuline glargine.

Nausea werd gerapporteerd bij 9.9% van de deelnemers met albiglutide en 3.7% van de deelnemers met insuline glargine.

Braken werd gerapporteerd bij 3.7% van de deelnemers met albiglutide en 3.8% van de deelnemers met insuline glargine.

*GRADE: not applicable*

Ernstige hypoglycemie zag men bij 0.4% van de deelnemers met albiglutide en 0.4% met insuline glargine. Al deze events gebeurden bij patiënten die metformine + een sulfonyleureum namen.  
*GRADE: not applicable*



## 4.4 Combinatietherapie met pioglitazone +/- metformine

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

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

Table 28

In deze dubbelblinde RCT werden 310 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met pioglitazone  $\geq 30$  mg/d met of zonder metformine  $\geq 1500$  mg/d, gerandomiseerd naar albiglutide 30 mg/w of placebo voor 52 weken. 80% van de patiënten namen pioglitazone + metformine.

De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 8 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.1% en de gemiddelde BMI was 34.1 kg/m<sup>2</sup>. Slechts 4.3% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met pioglitazone +/- metformine leidde het toevoegen van albiglutide, na 52 weken, tot een grotere daling van het HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

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

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 4.7% met albiglutide en 6.6 % met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 11.3% van de deelnemers met albiglutide en 8.6% van de deelnemers met placebo.

Nausea werd gerapporteerd bij 10.7% van de deelnemers met albiglutide en 11.3% van de deelnemers met placebo.

Braken werd gerapporteerd bij 4.0% van de deelnemers met albiglutide en 4.0% van de deelnemers met placebo.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

## 4.5 Combinatietherapie met 1 of meerdere orale antidiabetica

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

<b>Albiglutide 50 mg/w + oral antidiabetic drugs versus liraglutide 1.8mg/d + oral antidiabetic drugs</b>			
Bibliography: Pratley 2014(20) HARMONY 7			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	841 (1) 32 weeks	albi:-0.79% lira: -0.98 treatment difference: 0.21 (95%CI 0.08 to 0.34)  <b>non-inferiority of albiglutide not established</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 15% drop out and 12 % hyperglycaemic rescue with LOCF. Open label. Consistency:NA Directness: -1 no distinctions as to concomitant treatment Imprecision:ok
<b>Body weight change from baseline</b>	841 (1) 32 weeks	albi:-0.64kg lira: -2.19k <b>treatment difference -1.55 kg (95%CI -1.05 to -2.06)</b> <b>SS more weight loss with liraglutide</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 15% drop out and 12 % hyperglycaemic rescue. Open label. Consistency:NA Directness: -1 no distinctions as to concomitant treatment Imprecision:ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	841 (1) 32 weeks	albi:7.7% lira: 10.0% (calculated by literature group)	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	841 (1) 32 weeks	albi:14.9% lira: 13.5% risk difference 1.4% (-3.4% to 6.2%) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: - 1 15% drop out; open label Consistency: NA Directness: -1 no distinctions as to concomitant treatment Imprecision: ok
<b>Nausea</b>	841 (1) 32 weeks	albi:9.9% lira: 29.2% risk difference <b>19.3% (-24.6% to -14.0%)</b> <b>SS</b> <b>(less nausea with albiglutide)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: - 1 15% drop out and open label Consistency: NA Directness: -1 no distinctions as to concomitant treatment Imprecision: ok
<b>Vomiting</b>	841 (1) 32 weeks	albi:5% lira: 9% risk difference <b>-4.4% (-7.9% to -0.8%)</b> <b>SS</b> <b>(more vomiting with liraglutide)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: - 1 15% drop out and open label Consistency: NA Directness: -1 no distinctions as to concomitant treatment Imprecision: ok
<b>Severe hypoglycaemia</b>	841 (1) 32 weeks	albi:0 lira: 0	Not applicable

Table 29

In deze open label, non-inferioriteits-RCT werden 841 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met 1 of meer orale antidiabetica, gerandomiseerd naar albiglutide 50mg/w (30 mg de eerste 6 weken) of liraglutide 1.8mg/d (0.6mg de eerste week, 1.2 mg de tweede week) voor 32 weken. De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 8.4 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.1% en de gemiddelde BMI was 32.8 kg/m<sup>2</sup>. Slechts 4% van de deelnemers had een cardiovasculair event in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

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

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met 1 of meer orale antidiabetica, kan het toevoegen van albiglutide **niet als non-inferieur beschouwd worden** aan het toevoegen van liraglutide op vlak van de HbA1c-daling na 32 weken.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met 1 of meer orale antidiabetica was er na 32 weken minder gewichtsverlies met het toevoegen van albiglutide in vergelijking met het toevoegen van liraglutide (gemiddeld verschil -1.55 kg).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 7.7% met albiglutide en 10.0 % met liraglutide.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 14.9% van de deelnemers met albiglutide en 13.5% van de deelnemers met liraglutide. Het verschil was **niet** statistisch significant.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Nausea werd gerapporteerd bij 9.9% van de deelnemers met albiglutide en 29.2% van de deelnemers met liraglutide. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Braken werd gerapporteerd bij 5% van de deelnemers met albiglutide en 9% van de deelnemers met liraglutide. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

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

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

Table 30

Deze dubbelblinde, non-inferioriteits-RCT includeerde 507 patiënten met type 2-diabetes en milde tot matige nierinsufficiëntie, wiens diabetes onvoldoende gecontroleerd was met dieet/beweging of 1 of meer orale antidiabetica. Ze werden gerandomiseerd naar albiglutide 30 mg 1x/w of sitagliptine 1x/d voor 52 weken. Albiglutide kon verhoogd worden tot 50mg/x in geval van persisterende hyperglycemie, sitagliptine werd gedoseerd volgens de eGFR (100mg bij milde nierinsufficiëntie, 50 mg bij matige en 25 mg bij ernstige nierinsufficiëntie).

De gemiddelde leeftijd was 63 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 11.2 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.2% en de gemiddelde BMI was 30.4kg/m<sup>2</sup>. 8.7% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Het primaire eindpunt werd gemeten op 26 weken.

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

Bij patiënten met type 2-diabetes en nierinsufficiëntie die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging +/- orale antidiabetica, leidde het toevoegen van albiglutide, na 26 weken, tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine.

*GRADE: LOW quality of evidence*

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

*GRADE for subgroups: VERY LOW quality of evidence*

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

*GRADE at 26 weeks: LOW quality of evidence*

*GRADE at 52 weeks: VERY LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd op 52 weken, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 10.4% met albiglutide en 10.6 % met sitagliptine.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 10% van de deelnemers met albiglutide en 6.5% van de deelnemers met sitagliptine.

Nausea werd gerapporteerd bij 4.8% van de deelnemers met albiglutide en 3.3 % van de deelnemers met sitagliptine.

Braken werd gerapporteerd bij 1.6% van de deelnemers met albiglutide en 1.2% van de deelnemers met sitagliptine.

*GRADE: not applicable*

Ernstige hypoglycemie zag men bij 0.4% van de deelnemers met albiglutide en 1.6% met sitagliptine.

*GRADE: not applicable*

## 4.6 Combinatietherapie met basaal insuline

### 4.6.1 Albiglutide + basaal insuline + OAD versus prandiaal insuline + basaal insuline + OAD

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

Table 31



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

Na stabilisatie werden de deelnemers gerandomiseerd naar albiglutide 30mg/w of prandiale insuline lispro voor 52 weken. Albiglutide kon verhoogd worden tot 50 mg in geval van persisterende hyperglycemie, insuline glargine werd getitreerd volgens de nuchtere glycemie en insuline lispro werd getitreerd volgens pre- en postprandiale glycemie.

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

De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 11 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.5% en de gemiddelde BMI was 92 kg/m<sup>2</sup>. Ongeveer 8% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met insuline glargine +/- OAD was het toevoegen van albiglutide na 26 weken **niet** inferieur aan het toevoegen van prandiaal insuline lispro wat betreft de HbA1c daling.

*GRADE: LOW quality of evidence*

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

*LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 5.3% met albiglutide en 0.4 % met insuline lispro.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 13.0% van de deelnemers met albiglutide en 4.3 % van de deelnemers met insuline lispro.

Nausea werd gerapporteerd bij 11.2% van de deelnemers met albiglutide en 1.4 % van de deelnemers met insuline lispro.

Braken werd gerapporteerd bij 6.7% van de deelnemers met albiglutide en 1.4% van de deelnemers met insuline lispro.

*GRADE: not applicable*

Ernstige hypoglycemie zag men bij 0% van de deelnemers met albiglutide en 0.7% met insuline lispro.

*GRADE: not applicable*

## 4.7 Albiglutide: andere eindpunten uit de RCT's

### 4.7.1 Bloeddruk

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

Slechts 1 studie voerde een statistische test uit voor dit eindpunt (Ahren 2014(16)). Deze RCT vond geen statistisch significant verschil op gebied van bloeddrukverandering na 104 weken tussen albiglutide, sitagliptine, gimepiride en placebo, wanneer deze werden toegevoegd aan een bestaande behandeling met metformine.

Karagiannis 2015(23) voerde een meta-analyse uit van 4 RCT's waarin albiglutide werd vergeleken met placebo (toegevoegd aan eender welke antidiabetica) en stelde geen statistisch significant verschil vast op gebied van bloeddrukverandering tussen albiglutide en placebo.

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

### 4.7.2 Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats (injection site reactions - ISR) werden gerapporteerd in alle studies die in aanmerking kwamen voor dit literatuuroverzicht.

Slechts 1 RCT voerde een statistische test uit voor dit eindpunt: Pratley 2014(20) vergeleek albiglutide met liraglutide, toegevoegd aan de huidige antidiabetica, en stelde minder reacties op de injectieplaats vast met liraglutide (5.4%) dan met albiglutide (12.9%),  $p=0.0002$ .

Reacties op de injectieplaats werden gerapporteerd bij 8% tot 22.2% van de patiënten die albiglutide gebruikten, in vergelijking met 3.5% tot 9.9% van de patiënten die placebo gebruikten.

Meestal werd niet verduidelijkt wat als definitie van 'reactie op de injectieplaats' werd beschouwd.

### 4.7.3 Cardiovasculaire ongewenste effecten (inclusief hartfalen)

Tot op heden zijn er geen resultaten van RCT's die werden ontworpen om de cardiovasculaire veiligheid van albiglutide na te gaan.

Cardiovasculaire ongewenste effecten werden gerapporteerd in de meeste RCT's die in aanmerking kwamen voor dit literatuuroverzicht. Er was geen onafhankelijke beoordeling ('adjudication') van de cardiovasculaire ongewenste effecten in deze studies. Statistische tests werden niet uitgevoerd en zouden van weinig waarde zijn omwille van de relatief korte duur van de studies en de lage incidentie.

Een vooraf gespecificeerde meta-analyse van alle HARMONY studies door Fisher 2015(24) bekeek de cardiovasculaire veiligheid. 5107 patiënten waren geïncludeerd. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van het eerste optreden van **majeure cardiovasculaire gebeurtenissen (cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA) en ziekenhuisopname omwille van instabiele angor**.

Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen albiglutide en alle middelen in de controlegroep (HR 1.00; 95% CI 0.68 tot 1.49). De algemene incidentie bedroeg 1.1 events per 100 persoonsjaren met albiglutide en 1.2 events per 100 persoonsjaren met alle middelen in de controlegroep.

Een aparte analyse van albiglutide versus placebo (toegevoegd aan bestaande antidiabetica) en van albiglutide versus actieve behandeling kon eveneens geen verschillen aantonen.

Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen albiglutide en alle middelen in de controlegroep op gebied van ziekenhuisopname omwille van **hartfalen**.

De kwaliteit van dit bewijs is ZEER LAAG, omdat deze studies niet waren ontworpen om cardiovasculaire veiligheid na te gaan, omdat studies met verschillende controlegeneesmiddelen en verschillende concomitante behandeling werden samengevoegd, omdat er weinig events waren en omdat het betrouwbaarheidsinterval een klinisch relevant voordeel of nadeel niet kan uitsluiten.

#### **4.7.4 Pancreatitis en schildklierkanker**

Omwille van de lage incidentie van pancreatitis en schildklierkanker zullen deze eindpunten worden besproken in het hoofdstuk 'Zeldzame ongewenste effecten'.

## 5 Dulaglutide – Samenvatting en conclusies

### 5.1 Monotherapie

#### 5.1.1 Dulaglutide versus metformine

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

Body weight change from baseline	807 (1) 26 weeks	<p>at 26 weeks: dula 1.5:-2.29 kg dula 0.75:-1.36 kg met: -2.22 kg NS for dula 1.5 vs met less weight loss with dulaglutide 0.75 compared to metformin p=0.003</p> <p>at 52 weeks: 'maintained across treatment groups' less weight loss with dula 0.75 vs met p=0.001</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 inappropriate method of dealing with missing values (only 10% missing) + see directness Consistency: NA Directness: some patients had previous use of MET Imprecision: unable to assess</p> <p>⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 &gt;20% of attrition, LOCF and incomplete reporting of sensitivity analysis Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 unable to assess</p>
Adverse events leading to withdrawal	807 (1) 52 weeks	<p>26 weeks dula 1.5:4.8% dula 0.75:2.2% met:3.7%</p> <p>52 weeks dula 1.5:5.2% dula 0.75:3.0% met:4.5% NT</p>	Not applicable
Diarrhea	807 (1) 52 weeks	<p>26 weeks dula 1.5:10.0% dula 0.75:5.2% met:13.8% (SS less diarrhea with dulaglutide 0.75mg/week compared to metformin, p&lt;0.001)</p> <p>52 weeks dula 1.5:11.2% dula 0.75:7.8% met:13.8%</p>	Not applicable
Nausea	807 (1) 52 weeks	<p>26 weeks dula 1.5:19.0% dula 0.75:10.7% met:14.6%</p> <p>52 weeks dula 1.5:19.7% dula 0.75:11.5% met:16.0%</p>	Not applicable

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

Table 32

In deze dubbelblinde, non-inferioriteits-RCT werden 807 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met dieet en beweging of met 1 oraal antidiabeticum, gerandomiseerd naar dulaglutide 1.5mg/w of metformine (tot 1500-2000 mg/d) voor 52 weken. Ongeveer 70% van de geïncludeerde patiënten namen reeds (een lage dosis van) 1 oraal antidiabeticum (meestal metformine). Voor hen was een washout-periode van 2 weken vereist. De primaire uitkomstmaat was de HbA1c verandering na 26 weken. De gemiddelde leeftijd was 56 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 3 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 7.6% en de gemiddelde BMI was 34 kg/m<sup>2</sup>.

Ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door een aantal vragen betreffende drop-out en het omgaan met ontbrekende data. De auteurs deden een sensitiviteitsanalyse van de voornaamste uitkomstmaten (HbA1c en gewicht). Deze laatste werden echter onvolledig gerapporteerd, wat twijfels doet rijzen over hun besluit tot superioriteit op vlak van HbA1c van dulaglutide 1.5 mg en over hun besluit tot non-inferioriteit van dulaglutide 0.75 mg (voornamelijk na 26 weken).

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging of 1 OAD, was een monotherapie van **dulaglutide 1.5 mg/w**, na 26 weken, **niet inferieur en ook superieur** aan een monotherapie met metformine voor wat betreft de HbA1c daling (gemiddeld verschil -0.22% [95%CI -0.36 tot -0.08]). Het is onduidelijk of superioriteit ook kon worden vastgesteld met de meer conservatieve sensitiviteitsanalyse (niet gerapporteerd). De klinische relevantie van het verschil is onzeker.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging of 1 OAD, was een monotherapie van **dulaglutide 0.75 mg/w**, na 26 weken, **niet inferieur** aan een monotherapie met metformine voor wat betreft de HbA1c daling.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Na 52 weken bleken **dulaglutide 1.5 mg en 0.75 mg niet-inferieur** aan metformine wat betreft de HbA1c daling.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging of 1 OAD, was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van dulaglutide 0.75 mg/w in vergelijking met het toevoegen van metformine.

Er was **meer** gewichtsverlies met metformine dan met dulaglutide 0.75 mg.

Er was **geen** statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van dulaglutide 1.5 mg/w in vergelijking met het toevoegen van metformine.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 4.8% met dulaglutide 1.5 mg, 2.2% met dulaglutide 0.75 mg en 3.7% met metformine, op 26 weken.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 10% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg, 5.2% van de deelnemers met dulaglutide 0.75 mg en 13.8% van de deelnemers met metformine.

Het verschil tussen dulaglutide 0.75 mg en metformine was statistisch significant.

Nausea werd gerapporteerd bij 19% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg, 10.7% van de deelnemers met dulaglutide 0.75 mg en 14.6 % van de deelnemers met metformine.

Braken werd gerapporteerd bij 8.6% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg, 5.9% van de deelnemers met dulaglutide 0.75 mg en 4.1 % van de deelnemers met metformine.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*



## 5.2 Combinatietherapie met metformine

### 5.2.1 Dulaglutide + metformine versus placebo + metformine

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

	( 1) 26 weeks	pla: 4% <b>SS more nausea with both doses of dulaglutide vs placebo (p &lt;0.05)</b>	blinding and attrition Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unable to assess
<b>Vomiting</b>	783 for this comparison ( 1) 26 weeks	dula 1.5:12% dula 0.75:7% pla: 1% <b>SS more vomiting with both doses of dulaglutide vs placebo (p &lt;0.05)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 for unclear blinding and attrition and previous OAD use Consistency:NA Directness:ok Imprecision: unable to assess
<b>Severe hypoglycaemia</b>	783 for this comparison ( 1) 26 weeks	0	Not applicable

Table 33

Dit was een dubbelblinde, 4-arms RCT waarin dulaglutide 1.5 mg vergeleken werd met dulaglutide 0.75 mg, sitagliptine en placebo. De vergelijking met sitagliptine zal elders worden gerapporteerd. 783 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met 1 of 2 antidiabetica begonnen een lead-in periode waarin alle OAD werden gestopt en metformine werd opgehoogd tot  $\geq 1500$  mg/d. Daarna werden ze gerandomiseerd naar dulaglutide 1.5 mg/w of 0.75 mg/w of placebo voor 26 weken. De gemiddelde leeftijd was 54 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 7 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.1% en de gemiddelde BMI was 31 kg/m<sup>2</sup>.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine leidde het toevoegen van dulaglutide 0.75 mg of 1.5 mg, na 26 weken, tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo (welke gestegen was tegenover baseline).

*GRADE: LOW quality of evidence*

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

Er was meer gewichtsverlies met dulaglutide dan met placebo.

*GRADE: not assessed*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 7% met dulaglutide 1.5 mg, 4% met dulaglutide 0.75 mg en 14% met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 13% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg, 9% met dulaglutide 0.75 mg en 6% van de deelnemers met placebo. Het verschil tussen dulaglutide 1.5 mg en placebo was statistisch significant.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Nausea werd gerapporteerd bij 17% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg, 13% met dulaglutide 0.75 mg en 4% van de deelnemers met placebo. Het verschil tussen beide dulaglutide doses en placebo was statistisch significant.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Braken werd gerapporteerd bij 12% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg, 7% met dulaglutide 0.75 mg en 1% van de deelnemers met placebo. Het verschil tussen beide dulaglutide doses en placebo was statistisch significant.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

## 5.2.2 Dulaglutide + metformine versus sitagliptine + metformine

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

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

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

Table 34

Dit was een dubbelblinde, 4-arms RCT waarin dulaglutide 1.5 mg vergeleken werd met dulaglutide 0.75 mg, sitagliptine en placebo. De vergelijking met placebo zal elders worden gerapporteerd.

In deze non-inferioriteits-RCT begonnen 921 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met 1 of 2 antidiabetica, een lead-in periode waarin alle OAD werden gestopt en metformine werd opgehoogd tot  $\geq 1500$  mg/d. Daarna werden ze gerandomiseerd naar dulaglutide 1.5 mg/w of 0.75 mg/w of sitagliptine voor 104 weken. Het primaire eindpunt was HbA1c verandering na 52 weken.

De gemiddelde leeftijd was 54 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 7 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.1% en de gemiddelde BMI was  $31 \text{ kg/m}^2$ .

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine leidde het toevoegen van dulaglutide 0.75 mg of 1.5 mg , na 52 weken en na 104 weken, tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine 100 mg.

*GRADE: MODERATE quality of evidence AT 52 WEEKS*

*GRADE: LOW quality of evidence AT 104 WEEKS*

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

Er was meer gewichtsverlies met dulaglutide dan met sitagliptine.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Na 104 weken bleef het verschil in gewichtsverlies statistisch significant voor dulaglutide 1.5 mg in vergelijking met sitagliptine. Het verschil tussen dulaglutide 0.75 mg en sitagliptine was niet langer statistisch significant.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Na 104 weken werd studie-uitval door ongewenste effecten waargenomen bij 21% met dulaglutide 1.5 mg, 21% met dulaglutide 0.75 mg en 21% met sitagliptine.

*GRADE: not applicable*

Na 52 weken werd diarree gerapporteerd bij 15% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg, 10% met dulaglutide 0.75 mg en 3% van de deelnemers met sitagliptine. Het verschil tussen dulaglutide (beide doses) en sitagliptine was statistisch significant (ook op 104 weken).

Na 52 weken werd nausea gerapporteerd bij 17% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg, 14% met dulaglutide 0.75 mg en 5 % van de deelnemers met sitagliptine. Het verschil tussen beide dulaglutide doses en sitagliptine was statistisch significant (ook op 104 weken)..

Na 52 weken werd braken gerapporteerd bij 13% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg, 8% met dulaglutide 0.75 mg en 2 % van de deelnemers met sitagliptine. Het verschil tussen beide dulaglutide doses en sitagliptine was statistisch significant (ook op 104 weken).

*GRADE: at 52 weeks MODERATE quality of evidence*

*GRADE: at 104 weeks LOW quality of evidence*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

### 5.2.3 Dulaglutide + metformine versus liraglutide + metformine

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

Table 35



In deze open label, non-inferioriteits-RCT werden 599 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine (>1500mg/d), gerandomiseerd naar dulaglutide 1.5 mg/w of liraglutide 1.8 mg/d voor 26 weken. De gemiddelde dosis metformine was +/- 2000 mg/d. De gemiddelde leeftijd was 56.5 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 7.2 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.1% en de gemiddelde BMI was 33.5 kg/m<sup>2</sup>. Het aantal deelnemers met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis werd niet gerapporteerd. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was het toevoegen van dulaglutide, na 26 weken, **niet-inferieur aan** het toevoegen van liraglutide, voor wat betreft de HbA1c daling.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

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

**Er was meer gewichtsverlies met liraglutide** dan met dulaglutide. Het verschil was 0.71 kg (95%CI 0.17 tot 1.26). De ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval omvat een klinisch niet-relevant effect.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 6% met dulaglutide en 6 % met liraglutide.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 12% van de deelnemers met dulaglutide en 12% van de deelnemers met liraglutide. Het verschil was **niet** statistisch significant.

Nausea werd gerapporteerd bij 20% van de deelnemers met dulaglutide en 18% van de deelnemers met liraglutide. Het verschil was **niet** statistisch significant.

Braken werd gerapporteerd bij 7% van de deelnemers met dulaglutide en 8% van de deelnemers met liraglutide. Het verschil was **niet** statistisch significant.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

## 5.3 Combinatietherapie met metformine + sulfonyleurea

### 5.3.1 Dulaglutide + metformine + glimepiride versus insuline glargine + metformine + glimepiride

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

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

Table 36

In deze open label, non-inferioriteits-RCT ondergingen 810 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met 1 of meerdere OAD (waarvan minstens metformine of een sulfonyleureum), een run-in stabilisatieperiode waarin ze werden omgeschakeld naar metformine ≥ 1500mg/d + glimepiride ≥ 4mg/d. Na stabilisatie werden ze gerandomiseerd naar dulaglutide 1.5 mg/w, dulaglutide 0.75 mg 1x/w of insuline glargine voor 78 weken. De primaire uitkomstmaat werd gemeten op 52 weken.

De gemiddelde leeftijd was 57 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.1% en de gemiddelde BMI was 32 kg/m<sup>2</sup>. Na 52 weken was de gemiddelde glargine

dosis 29 units/d, de gemiddelde glimepiride dosis was 5.4 mg/d en de gemiddelde metformine dosis was 2300 mg/d.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + glimepiride leidde het toevoegen van dulaglutide 1.5 mg/w na 52 weken, tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + glimepiride bleek het toevoegen van dulaglutide 0.75 mg/w, na 52 weken, non-inferieur aan het toevoegen van insuline glargine voor wat betreft de HbA1c daling.

Deze resultaten bleven behouden na 78 weken.

*GRADE: LOW quality of evidence*

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

Er was meer gewichtsverlies met dulaglutide dan met insuline glargine.

Deze resultaten bleven behouden na 78 weken.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 3.3% met dulaglutide 1.5 mg, 2.9% met dulaglutide 0.75 mg en 1.9 % met insuline glargine.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd na 52 weken gerapporteerd bij 10.6% van de deelnemers met dulaglutide 1.5mg, 8.5% met dulaglutide 0.75 mg en 3.8% van de deelnemers met insuline glargine. Het verschil was statistisch significant. Na 78 weken was het verschil **niet** statistisch significant.

Nausea werd na 52 weken gerapporteerd bij 14.3% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg, 6.6% met dulaglutide 0.75 mg en 1.5% van de deelnemers met insuline glargine. Het verschil was statistisch significant. Na 78 weken was het verschil nog steeds statistisch significant.

Braken werd na 52 weken gerapporteerd bij 6.2% van de deelnemers met dulaglutide 1.5mg, 3.3% met dulaglutide 0.75 mg en 2.3 % van de deelnemers met insuline glargine. Het verschil tussen dulaglutide 1.5 mg en insuline glargine was statistisch significant. Deze resultaten bleven behouden na 78 weken.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ernstige hypoglycemie zag men na 78 weken bij 2 deelnemers met dulaglutide 1.5 mg en 2 deelnemers met insuline glargine.

*GRADE: not applicable*

## 5.4 Combinatietherapie met metformine + pioglitazone

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

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

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

Table 37

Dit was een 4-armen RCT waarin dulaglutide 1.5 mg 1x/w werd vergeleken met dulaglutide 0.75 mg 1x/w, exenatide 10µg 2x/d en met placebo. De andere vergelijkingen zullen elders worden gerapporteerd.

De patiënten in deze studie waren onvoldoende gecontroleerd met 1 of meerdere OAD. Ze ondergingen een lead-in periode waarin ze overschakelden naar maximaal getolereerde doses metformine + pioglitazone. Op het moment van randomisatie was de gemiddelde dosis metformine  $\geq$  2500mg/d en de dosis pioglitazone was 45 mg/d.

700 patiënten werden gerandomiseerd naar dulaglutide 1.5 mg of dulaglutide 0.75 mg of placebo voor 26 weken. De gemiddelde leeftijd was 56 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.1% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>.

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

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + pioglitazone leidde het toevoegen van dulaglutide 1.5 mg of 0.75 mg, na 26 weken, tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

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

Het **gewicht met dulaglutide 1.5 mg was gedaald** in vergelijking met de placebo groep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

Er was **minder gewichtstoename met dulaglutide 0.75 mg** dan met placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 3% met dulaglutide 1.5 mg, 1% met dulaglutide 0.75 mg en 2 % met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 11% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg, 8% met dulaglutide 0.75 mg en 6% van de deelnemers met placebo. Het verschil was **niet** statistisch significant.

Nausea werd gerapporteerd bij 28% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg, 16% met dulaglutide 0.75 mg en 6 % van de deelnemers met placebo. Het verschil tussen beide dulaglutide doses en placebo was statistisch significant.

Braken werd gerapporteerd bij 17% van de deelnemers met dulaglutide 1.5mg, 6% met dulaglutide 0.75 mg en 1 % van de deelnemers met placebo. Het verschil tussen beide dulaglutide doses en placebo was statistisch significant.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ernstige hypoglycemie werd niet gerapporteerd na 26 weken.

*GRADE: not applicable*



## 5.4.2 Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus exenatide + metformine + pioglitazone

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

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

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

Table 38

Dit was een 4-armen RCT waarin dulaglutide 1.5 mg 1x/w werd vergeleken met dulaglutide 0.75 mg 1x/w, exenatide 10µg 2x/d en met placebo. De andere vergelijkingen zullen elders worden gerapporteerd.

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

De patiënten in deze studie waren onvoldoende gecontroleerd met 1 of meerdere OAD. Ze ondergingen een lead-in periode waarin ze overschakelden naar maximaal getolereerde doses metformine + pioglitazone. Op het moment van randomisatie was de gemiddelde dosis metformine  $\geq$  2500mg/d en de dosis pioglitazone was 45 mg/d.

835 patiënten werden gerandomiseerd naar dulaglutide 1.5 mg of dulaglutide 0.75 mg of placebo voor 26 weken. De gemiddelde leeftijd was 56 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.1% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>.

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

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + pioglitazone was het toevoegen van dulaglutide 1.5 mg of 0.75 mg, na 26 weken, **superieur** aan het toevoegen van exenatide wat betreft de daling van het HbA1c. Dit verschil bleef behouden na 52 weken.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + pioglitazone was er na 26 weken **geen** statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van dulaglutide 1.5 mg in vergelijking met het toevoegen van exenatide.

Er was echter **meer gewichtsverlies** met het toevoegen van exenatide dan met dulaglutide 0.75 mg. Deze verschillen bleven behouden na 52 weken.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 3% met dulaglutide 1.5 mg, 1% met dulaglutide 0.75 mg en 3% met exenatide na 26 weken.

*GRADE: not applicable*

Na 26 weken was diarree gerapporteerd bij 11% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg, 8% met dulaglutide 0.75 mg en 6% van de deelnemers met exenatide. Het verschil was **niet** statistisch significant.

Na 26 weken was nausea gerapporteerd bij 28% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg, 16% met dulaglutide 0.75 mg en 26% van de deelnemers met exenatide. Het verschil tussen dulaglutide 1.5 mg en exenatide was **niet** statistisch significant. Het verschil tussen dulaglutide 0.75 mg en exenatide was statistisch significant. Deze verschillen bleven behouden na 52 weken.

Na 26 weken was braken gerapporteerd bij 17% van de deelnemers met dulaglutide 1.5mg, 6% met dulaglutide 0.75 mg en 11% van de deelnemers met exenatide. Er was meer braken met dulaglutide 1.5 mg in vergelijking met exenatide en minder braken met dulaglutide 0.75 mg in vergelijking met exenatide. Na 52 weken waren de resultaten voor dulaglutide 1.5 mg niet langer statistisch significant. Voor dulaglutide 0.75 mg bleven de verschillen behouden na 52 weken.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Na 52 weken hadden 2 patiënten met exenatide een ernstige hypoglycemie doorgemaakt, in vergelijking met 0 patiënten met dulaglutide.

*GRADE: not applicable*

## 5.5 Combinatietherapie met sulfonyleurea

### 5.5.1 Dulaglutide + glimepiride versus placebo + glimepiride

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

Table 39

In deze dubbelblinde RCT werden 300 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met een sulfonylureum, gerandomiseerd naar dulaglutide 1.5 mg of placebo voor 24 weken, nadat hun background SU was veranderd naar een equivalente dosis glimepiride (2 weken lead-in periode).

De gemiddelde leeftijd was 58 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 7.6 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.4% en de gemiddelde BMI was 31.5 kg/m<sup>2</sup>. Het aantal deelnemers met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis was niet gerapporteerd. . Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd. De gemiddelde dosis glimepiride bij aanvang van de studie was 4.8 mg/d

Ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door vragen rond de randomisatie, allocation concealment en blinding en rond de dosis glimepiride en het feit dat er geen HbA1c stabilisatieperiode was voorzien na het overschakelen op glimepiride. De korte duur van deze studie is ook een probleem.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met glimepiride leidde het toevoegen van dulaglutide 1.5 mg , na 24 weken, tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met glimepiride was er na 24 weken **geen** statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van dulaglutide 1.5 mg in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 4.2% met dulaglutide 1.5 mg en 0 % met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 8.4% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg en 0% van de deelnemers met placebo. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Nausea werd gerapporteerd bij 10.5% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg en 0 % van de deelnemers met placebo. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Braken werd gerapporteerd bij 4.2% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg en werd niet gerapporteerd bij placebo.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

## **5.6 Combinatietherapie met één of meerdere orale antidiabetica**

### **5.6.1 Dulaglutide + OAD versus placebo + OAD: resultaten over bloeddruk**

zie 5.8 Dulaglutide: andere eindpunten.

## 5.7 Combinatietherapie met conventionele insulinebehandeling

### 5.7.1 Dulaglutide + prandiaal insuline lispro vs insuline glargine + prandiaal insuline lispro

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



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

Table 40

In deze open label, non-inferioriteits-RCT werden 884 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met 1 of 2 stabiele insulinedoses (62% basaal, 38% basaal + prandiaal, 80% + OAD), aan een lead-in periode onderworpen, waarin alle OAD werden gestopt, behalve metformine  $\geq 1500$ mg/d.

Na stabilisatie werden ze gerandomiseerd naar dulaglutide 1.5 mg/w, dulaglutide 0.75 mg/w of insuline glargine, steeds in combinatie met prandiaal insuline lispro.

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

De gemiddelde leeftijd was 59 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 12.5 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8.5% en de gemiddelde BMI was 32.5 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel van de deelnemers een cardiovasculair event hadden in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met 'conventionele insuliner therapie' was het toevoegen van dulaglutide 1.5 mg/w of 0.75mg/w , na 26 weken, **superieur** aan het toevoegen van insuline glargine wat betreft de daling van het HbA1c.

Deze verschillen werden behouden na 52 weken.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met 'conventionele insuliner therapie' was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van dulaglutide 1.5 mg/w of 0.75 mg/w in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

Het gewicht in de dulaglutide 1.5 mg/w groep was gedaald in vergelijking met de insuline glargine groep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

Er was meer gewichtstoename met insuline glargine dan met dulaglutide 0.75 mg/w.

Deze verschillen werden behouden na 52 weken.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 7% met dulaglutide 1.5 mg/w, 5% met dulaglutide 0.75 mg/w en 4 % met insuline glargine.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 17% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg/w, 16% met dulaglutide 0.75 mg/w en 6% van de deelnemers met insuline glargine. Het verschil tussen dulaglutide (beide doses) en insuline glargine was statistisch significant.

Nausea werd gerapporteerd bij 26% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg/w, 18% met dulaglutide 0.75 mg/w en 3% van de deelnemers met insuline glargine. Het verschil tussen dulaglutide (beide doses) en insuline glargine was statistisch significant.

Braken werd gerapporteerd bij 12% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg/w, 11% met dulaglutide 0.75 mg/w en 2% van de deelnemers met insuline glargine. Het verschil tussen dulaglutide (beide doses) en insuline glargine was statistisch significant.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ernstige hypoglycemie zag men bij 3.4% van de deelnemers met dulaglutide 1.5 mg/w, 2.4% met dulaglutide 0.75 mg/w en 5.1% met insuline glargine. Het verschil was **niet** statistisch significant.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

## 5.8 Dulaglutide: andere eindpunten uit de RCT's

### 5.8.1 Bloeddruk

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

4 RCT's die werden geïnccludeerd in dit literatuuroverzicht vergeleken dulaglutide met placebo (toegevoegd aan de background antidiabetica). 3 van deze RCT's vinden statistisch significante verschillen tussen dulaglutide en placebo voor de systolische bloeddruk, na 24-26 weken, maar niet voor de diastolische bloeddruk. Na 52 weken waren de verschillen niet statistisch significant. De studies die dulaglutide vergeleken met een andere actieve behandeling stelden geen statistische significante verschillen vast op vlak van bloeddrukverandering op het einde van de studie. Karagiannis 2015(23) voerde een meta-analyse uit van 5 RCT's die dulaglutide met placebo vergeleken (toegevoegd aan eender welke antidiabetica – duur  $\geq 12$  weken) en vond een statistisch significant verschil in systolisch bloeddrukverandering tussen dulaglutide en placebo (-2 mmHg (95%CI -3.27 tot -0.28). Er werd geen statistisch significant verschil gevonden voor de diastolische bloeddruk.

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

### 5.8.2 Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats (injection site reactions - ISR) werden gerapporteerd in de meeste studies die in aanmerking kwamen voor dit literatuuroverzicht. Statistische tests werden niet uitgevoerd. Reacties op de injectieplaats werden gerapporteerd bij +/- 1% van de patiënten die dulaglutide gebruikten.

Er werd niet verduidelijkt wat als definitie van 'reactie op de injectieplaats' werd beschouwd.

### 5.8.3 Cardiovasculaire ongewenste effecten (inclusief hartfalen)

Tot op heden zijn er geen resultaten van RCT's die werden ontworpen om de cardiovasculaire veiligheid van dulaglutide na te gaan. Cardiovasculaire ongewenste effecten werden gerapporteerd in de meeste RCT's die in aanmerking kwamen voor dit literatuuroverzicht.

Er was een onafhankelijke beoordeling ('adjudication') van de cardiovasculaire ongewenste effecten in deze studies. Statistische tests werden niet uitgevoerd en zouden van weinig waarde zijn omwille van de relatief korte duur van de studies en de lage incidentie.

Een vooraf gespecificeerde meta-analyse van 9 studies met dulaglutide door Ferdinand 2016(33) bekeek de cardiovasculaire veiligheid. 6010 patiënten waren geïnccludeerd. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van het eerste optreden van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen (cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA) en ziekenhuisopname omwille van instabiele angor.

Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen dulaglutide en alle middelen in de controlegroep (HR 0.57; 98.02%CI 0.30 to 1.10). De algemene incidentie bedroeg 0.66 events per 100 persoonsjaren met dulaglutide en 1.1 events per 100 persoonsjaren met alle middelen in de controlegroep.

Een aparte analyse van dulaglutide versus placebo (toegevoegd aan bestaande antidiabetica) en van dulaglutide versus actieve behandeling kon eveneens geen verschillen aantonen. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen dulaglutide en alle middelen in de controlegroep op gebied van ziekenhuisopname omwille van hartfalen.

De kwaliteit van dit bewijs is ZEER LAAG, omdat deze studies niet waren ontworpen om cardiovasculaire veiligheid na te gaan, omdat studies met verschillende controlegeneesmiddelen en verschillende concomitante behandeling werden samengevoegd en omdat er weinig events waren.

#### **5.8.4 Pancreatitis en schildklierkanker**

Omwille van de lage incidentie van pancreatitis en schildklierkanker zullen deze eindpunten worden besproken in het hoofdstuk 'Zeldzame ongewenste effecten'.

## 6 Exenatide 2x/dag- Samenvattingen en conclusies

### 6.1 Monotherapie

#### 6.1.1 Exenatide 2x/dag versus placebo

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

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

Table 41

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

De gemiddelde leeftijd was 54, de gemiddelde duur van de diabetes 2 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 7,8% en de gemiddelde BMI was 31 kg/m<sup>2</sup>. Patiënten met klinisch significante cardiale of renale pathologie werden niet toegelaten tot de studie.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging, leidde het toevoegen van exenatide 5µg or 10µg 2x/dag, na 24 weken, tot een statistisch significante **daling van HbA1c** in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging was er na 24 weken een **statistisch significant verschil in gewichtsverandering** met het toevoegen van exenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met beide doses exenatide dan met placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 3% met exenatide 10µg en bij 0% met exenatide 5 µg en placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 0% van de deelnemers met exenatide 5 µg, bij 3% van de deelnemers met exenatide 10µg en bij 0% van de deelnemers met placebo.

Nausea werd gerapporteerd bij 3% van de deelnemers met exenatide 5 µg, bij 13% van de deelnemers met exenatide 10µg en bij 0% van de deelnemers met placebo.

Braken werd gerapporteerd bij 4% van de deelnemers van de deelnemers met exenatide 5 µg, bij 4% van de deelnemers met exenatide 10µg en bij 0% van de deelnemers met placebo.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

## 6.2 Combinatietherapie met metformine

### 6.2.1 Exenatide 2x/dag + metformine versus placebo + metformine

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

Table 42

In deze *triple*-blinde RCT, werden 336 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine ≥1500 mg/dag, gerandomiseerd naar exenatide 5µg 2x/dag, exenatide 10µg 2x/dag of placebo, gedurende 30 weken.

De gemiddelde leeftijd was 53, de gemiddelde duur van de diabetes 5,9 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,2% en de gemiddelde BMI was 34 kg/m<sup>2</sup>.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, leidde het toevoegen van exenatide 5µg or 10µg 2x/dag, na 30 weken, tot een statistisch significante **daling van HbA1c** in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging was er na 30 weken een **statistisch significant verschil in gewichtsverandering** met het toevoegen van beide doses exenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was **meer gewichtsverlies met exenatide** dan met placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 3,6% met exenatide 5µg, bij 7,1% met exenatide 10µg en bij 0,9% met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 12% van de deelnemers met exenatide 5 µg, bij 16% van de deelnemers met exenatide 10µg en bij 8% van de deelnemers met placebo.

Nausea werd gerapporteerd bij 36% van de deelnemers met exenatide 5 µg, bij 45% van de deelnemers met exenatide 10µg en bij 23% van de deelnemers met placebo.

Braken werd gerapporteerd bij 11% van de deelnemers met exenatide 5 µg, bij 12% van de deelnemers met exenatide 10µg en bij 4% van de deelnemers met placebo.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*



## 6.2.2 Exenatide 2x/dag + metformine versus sulfonylurea + metformine

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

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

Table 43

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

Table 44

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

Table 45

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

-In één open-label, niet-inferioriteits-RCT door Gallwitz 2012(36)(EUREXA), werden 1029 patiënten gerandomiseerd naar exenatide of glimepiride gedurende 3 tot 4 jaar. Het primaire eindpunt was "tijd tot het falen van de behandeling" (gedefinieerd als onvoldoende glycemische controle, HbA1c >9% na de eerste 3 maanden of >7% bij twee opeenvolgende bezoeken met 3 maanden ertussen, na de eerste 6 maanden.)

De gemiddelde leeftijd was 56, de gemiddelde duur van de diabetes 5,7 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 7,5% en de gemiddelde BMI was 32 kg/m<sup>2</sup>. De gemiddelde dosis glimepiride was 2,01 mg eenmaal per dag.

- In één enkelblinde RCT van Derosa 2011(38), werden 111 patiënten gerandomiseerd naar exenatide 10µg 2x/d of naar glimepiride 2mg 3x/d gedurende 52 weken.

De gemiddelde leeftijd was 56, de gemiddelde duur van de diabetes werd niet gerapporteerd, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,8% en de gemiddelde BMI was 28 kg/m<sup>2</sup>.

- In één enkelblinde RCT van Derosa 2010(39), werden 128 patiënten gerandomiseerd naar exenatide 10µg 2x/d of glibenclamide 5 mg 3x/dag gedurende 52 weken.

De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes werd niet gerapporteerd, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,9% en de gemiddelde BMI was 29 kg/m<sup>2</sup>.

Ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door de verschillen in studie-opzet (EUREXA versus de beide Derosa-studies), het gebrek aan blindering van het studie-personeel, en de hoge uitval in de grootste studie. Daarenboven was de gemiddelde HbA1c bij aanvang van de studie veel hoger bij beide Derosa-studies in vergelijking met EUREXA, en de dosis van SU in EUREXA veel lager dan in de Derosa-studies.

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

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, leidde het toevoegen van exenatide, na 52 weken, **niet** tot een statistisch significante verschil van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van sulfonylurea.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, was er na 1 jaar en na 3 jaar een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide in vergelijking met het toevoegen van sulfonylurea.

Er was **meer gewichtsverlies met exenatide** dan met sulfonylurea (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline.)

*GRADE: LOW to VERY LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd.

De gegevens uit Gallwitz 2012(36) worden hieronder weergegeven.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 10% met exenatide en bij 3,5% met glimepiride.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 12% van de deelnemers met exenatide en bij 7% van de deelnemers met glimepiride.

Nausea werd gerapporteerd bij 29% van de deelnemers met exenatide en bij 2% van de deelnemers met glimepiride.

Braken werd gerapporteerd bij 9% van de deelnemers met exenatide en bij 2% van de deelnemers met glimepiride.

*GRADE: not applicable*

Ernstige hypoglycemie zag men bij <1% van de deelnemers met exenatide en bij 0% bij de deelnemers met glimepiride. Het verschil was **niet** statistisch significant.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

### 6.2.3 Exenatide 2x/dag + metformine versus lixisenatide + metformine

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

Table 46

In deze open-label niet-inferioriteits-RCT, werden 639 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine +/- 2000 mg, gerandomiseerd naar lixisenatide 20µg eenmaal per dag of exenatide 10µg twee maal per dag gedurende 24 weken. De gemiddelde leeftijd was 54,7, de gemiddelde duur van de diabetes 6,8 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,0% en de gemiddelde BMI was 33,6 kg/m<sup>2</sup>.

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

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, was het toevoegen van lixisenatide, na 24 weken, **non-inferieur voor het verlagen van HbA1c** in vergelijking met het toevoegen van exenatide.

Bemerk dat de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval 0,3% is. De non-inferioriteitsmarge voor deze studie werd gevestigd op 0,4% HbA1c.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, was er na 24 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van exenatide.

Er was **minder gewichtsverlies met lixisenatide** dan met exenatide.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 10,4% met lixisenatide en bij 13,0% met exenatide.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 10,4% van de deelnemers met lixisenatide en bij 13,3% van de deelnemers met exenatide.

Nausea werd gerapporteerd bij 24,5% van de deelnemers met lixisenatide en bij 35,1% van de deelnemers met exenatide. Het verschil was statistisch significant.

Braken werd gerapporteerd bij 10,1% van de deelnemers met lixisenatide en bij 13,3% van de deelnemers met exenatide.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

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

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

Table 47

In deze open-label, niet-inferioriteits-RCT, werden 363 patiënten met type 2-diabetes, die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine +/- 2000 mg/dag, gerandomiseerd naar exenatide 10 µg 2x/dag of naar een mengpreparaat van insuline aspart 70/30 2x/dag gedurende 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes 5 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 7,9% en de gemiddelde BMI was 33,4 kg/m<sup>2</sup>.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, was het toevoegen van exenatide na 26 weken, **niet-inferieur voor de daling van HbA1c** in vergelijking met het toevoegen van een mengpreparaat insuline aspart 70/30.

Bemerk dat de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval 0,29% is. De non-inferioriteitsmarge voor deze studie werd gevestigd op 0,4% HbA1c.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide in vergelijking met het toevoegen van insuline aspart 70/30.

Er was **meer gewichtsverlies met exenatide** dan met een mengpreparaat van insuline aspart 70/30 (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline.)

*GRADE: LOW quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 7,2% met exenatide en bij 0,6% met een mengpreparaat insuline aspart 70/30.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Diarree werd gerapporteerd bij 10,5% van de deelnemers met exenatide en bij 8,1% van de deelnemers met een mengpreparaat insuline aspart 70/30.

Nausea werd gerapporteerd bij 18,8% van de deelnemers met exenatide en werd niet gerapporteerd voor een mengpreparaat insuline aspart 70/30.

Braken werd gerapporteerd bij 9,9% van de deelnemers met exenatide en werd niet gerapporteerd voor een mengpreparaat insuline aspart 70/30.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*



## 6.3 Combinatietherapie met sulfonyleurea

### 6.3.1 Exenatide 2x/dag + sulfonyleurea versus placebo + sulfonyleurea

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

Table 48

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

De gemiddelde leeftijd was 55, de gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,6% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>. Deelnemers namen de maximaal werkzame dosis sulfonylurea bij randomisatie. 45% van de deelnemers namen glipizide, 33% glyburide en 20% glimepiride.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met sulfonylurea, leidde het toevoegen van exenatide, na 30 weken, tot een statistisch significante **daling van HbA1c** in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met sulfonylurea, was er na 30 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide 10µg in vergelijking met het toevoegen van placebo

Er was **meer gewichtsverlies met exenatide 10µg** dan met placebo.

Er was **geen** statistisch significant verschil van gewichtsverandering met het toevoegen van **exenatide 5µg** in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 7,2% met exenatide 5µg, bij 10.1% met exenatide 10µg en bij 3.3% met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 11% van de deelnemers met exenatide 5µg, bij 9% van de deelnemers met exenatide 10µg en bij 4% van de deelnemers met placebo.

Nausea werd gerapporteerd bij 39% van de deelnemers met exenatide 5µg, bij 51% van de deelnemers met exenatide 10µg en bij 7% van de deelnemers met placebo.

Braken werd gerapporteerd bij 10% van de deelnemers met exenatide 5µg, bij 13% van de deelnemers met exenatide 10µg en bij 2% van de deelnemers met placebo.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

## 6.4 Combinatietherapie met metformine of sulfonyleurea of beide

### 6.4.1 Exenatide 2x/dag + levensstijlwijziging + MET en/of SU versus placebo + levensstijlwijziging + MET en/of SU

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

Table 49

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

De gemiddelde leeftijd was 54,8 jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 5,5 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 7,6% en de gemiddelde BMI was 33,8 kg/m<sup>2</sup>.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine of sulfonyleurea of beide, leidde het toevoegen van exenatide 10µg 2x/dag + een levensstijlwijziging, na 24 weken, tot een statistisch significante **daling van HbA1c** in vergelijking met het toevoegen van placebo+ een levensstijlwijziging.

*GRADE: LOW quality of evidence*

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine of sulfonyleurea of beide, was er na 24 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide 10µg 2x/dag + levensstijlwijziging, in vergelijking met het toevoegen van placebo + levensstijlwijziging.

Er was **meer gewichtsverlies met exenatide 10µg 2x/dag** dan met placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

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

Ongewenste effecten worden in de tabel hierboven beschreven.

De auteurs stellen dat het effect van de behandeling consistent was bij de verschillende subgroepen volgens de achtergrondtherapie (MET, SU, MET+SU)

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

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

Table 50

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

De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes 8,2 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,2% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>. Patiënten met klinisch significante cardiovasculaire ziekte of nierinsufficiëntie werden **niet** toegelaten tot de studie.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met MET +SU of MET of SU, was het toevoegen van liraglutide 1,8 mg eenmaal per dag, na 24 weken **superior** voor de **daling van HbA1c** in vergelijking met het toevoegen van exenatide 10µg 2x/dag.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met MET +SU of MET of SU, was er na 26 weken **geen** statistisch significant verschil in **gewichtsverandering** met het toevoegen van liraglutide 1,8 mg 1x/dag in vergelijking met het toevoegen van exenatide 10µg 2x/dag.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 9,9% met liraglutide 1,8 mg eenmaal per dag en bij 13,4% met exenatide 10µg 2x/dag.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 12,3% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg eenmaal per dag en bij 12,1 % van de deelnemers met exenatide 10µg 2x/dag.

Nausea werd gerapporteerd bij 25,5% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg eenmaal per dag en bij 28,0 % van de deelnemers met exenatide 10µg 2x/dag.

Braken werd gerapporteerd bij 6,0% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg eenmaal per dag en bij 9,9 % van de deelnemers met exenatide 10µg 2x/dag.

*GRADE: not applicable*

Ernstige hypoglycemie zag men bij 0 patiënten met liraglutide 1,8 mg; er waren 2 incidenten van ernstige hypoglycemie met exenatide 10µg 2x/dag.

*GRADE: not applicable*

## 6.5 Combinatietherapie met metformine + sulfonylurea

### 6.5.1 Exenatide + metformine + sulfonylurea versus placebo + metformine + sulfonylurea

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

In deze dubbelblinde RCT werden 733 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine  $\geq 1500$ mg/d + een sulfonylureum gerandomiseerd naar exenatide 5  $\mu$ g 2x/d, exenatide 10 $\mu$ g 2x/d of placebo voor 30 weken. De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, gemiddelde baseline HbA1c was 8,5% en de gemiddelde BMI was 33,6 kg/m<sup>2</sup>.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + een sulfonylureum leidde het toevoegen van exenatide 5 $\mu$ g of exenatide 10 $\mu$ g, na 30 weken, tot een statistisch significante daling van het HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo (welke gestegen was tegenover baseline).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + een sulfonylureum was er na 30 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide 5 $\mu$ g of exenatide 10 $\mu$ g in vergelijking met het toevoegen van placebo

Er was meer gewichtsverlies met exenatide 5 $\mu$ g en 10 $\mu$ g dan met placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 5,7% met exenatide 5 $\mu$ g, 9,1% met exenatide 10 $\mu$ g en 4,5% met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 10,2% van de deelnemers met exenatide 5 $\mu$ g, 17,4% met exenatide 10 $\mu$ g en 6,5% van de deelnemers met placebo.

Nausea werd gerapporteerd bij 39,2% van de deelnemers met exenatide 5 $\mu$ g, 48,8% met exenatide 10 $\mu$ g en 20,6 % van de deelnemers met placebo.

Braken werd gerapporteerd bij 14,7% van de deelnemers met exenatide 5 $\mu$ g, 13,7% met exenatide 10 $\mu$ g en 4,5% van de deelnemers met placebo.

*GRADE: not applicable*

Ernstige hypoglycemie zag men bij 1 deelnemer met exenatide 5 $\mu$ g.

*GRADE: not applicable*



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

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

Er is tegenstrijdige evidentie rond HbA1c (exenatide wordt verkozen in 1 studie, bifasische insuline aspart in de andere studie).

GRADE: *VERY LOW quality of evidence*

Gewichtsverlies versus baseline werd gezien met exenatide, gewichtstoename werd gezien met bifasische insuline aspart.

GRADE: *LOW quality of evidence*

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

Table 51

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

De gemiddelde leeftijd was 59, de gemiddelde duur van de diabetes 10 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,6% en de gemiddelde BMI was 30,4 kg/m<sup>2</sup>. Op het einde van de studie was de gemiddelde dosis van het insuline-mengpreparaat 24,4 units/dag.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonylurea, was het toevoegen van exenatide 10µg 2x/dag, na 52 weken **niet-inferior** voor de **daling van HbA1c** in vergelijking met het toevoegen van bifasische insuline aspart 30.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonylurea, was er na 52 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide 10µg in vergelijking met het toevoegen van bifasische insuline aspart 30

Er was **meer gewichtsverlies met exenatide 10µg** dan met bifasische insuline aspart 30 (waarbij het gewicht was gestegen tegenover baseline).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd.

Voor de ongewenste effecten: zie tabel.

*GRADE: not applicable*

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

Table 52

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

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

De gemiddelde leeftijd was 52, de gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 10,2% en de gemiddelde BMI was 34 kg/m<sup>2</sup>. Op het einde van de trial was de gemiddelde dosis van de het insuline-mengpreparaat 96,1 units/dag.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonylurea, was het toevoegen van **bifasische insuline aspart 30** 2x/dag aan MET (SU werd gestopt), na 24 weken **superieur** voor de **daling van HbA1c** in vergelijking met het toevoegen van exenatide 10µg 2x/dag aan MET+SU.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonylurea, was er na 24 weken een **gewichts­daling met het toevoegen van exenatide 10µg** bij MET + SU, in vergelijking met het toevoegen van bifasische insuline aspart 2x/dag bij MET (SU werd gestopt), waarbij er gewichtstoename was.

*GRADE: not applicable*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd.

Voor de ongewenste effecten: zie tabel.

*GRADE: not applicable*

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

Table 53

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

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

De gemiddelde leeftijd was 52, de gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 10,2% en de gemiddelde BMI was 34 kg/m<sup>2</sup>. Op het einde van de studie, was de gemiddelde dosis van het insuline-mengpreparaat 44,9 units/dag.

Ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door de methode waarmee met ontbrekende waarden is omgegaan, en door de onduidelijke blinding van de beoordelaar.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonylurea, was het toevoegen van **bifasische insuline aspart 30** 1x/dag aan MET + SU, na 24 weken **superieur** voor de **daling van HbA1c** in vergelijking met het toevoegen van exenatide 10µg 2x/dag aan MET+SU.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonylurea, was er na 24 weken een **gewichts­daling met het toevoegen van exenatide 10µg** bij MET + SU, in vergelijking met het toevoegen van bifasische insuline aspart 30 1x/dag bij MET+ SU, waarbij er gewichtstoename was.  
*GRADE: not applicable*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd.  
Voor de ongewenste effecten: zie tabel.  
*GRADE: not applicable*

### 6.5.3 Exenatide + metformine + sulfonylurea versus insuline glargine + metformine + sulfonylurea

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

Table 54



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

De gemiddelde leeftijd was 59, de gemiddelde duur van de diabetes 9,5 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,2% en de gemiddelde BMI was 31 kg/m<sup>2</sup>. Op 26 weken was de gemiddelde dosis van insuline glargine 25,0 U/dag.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonylurea, was het toevoegen van exenatide, na 26 weken **niet-inferieur** voor de **daling van HbA1c** in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine + sulfonylurea, was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine

Er was **meer gewichtsverlies met exenatide** dan met insuline glargine (waarbij er een gewichtstoename was tegenover baseline.)

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 9,5% met exenatide en bij 0,7% met insuline glargine.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 8,5% van de deelnemers met exenatide en bij 3,0 % van de deelnemers met insuline glargine. Het verschil was statistisch significant.

Nausea werd gerapporteerd bij 57,1% van de deelnemers met exenatide en bij 8,6 % van de deelnemers met insuline glargine. Het verschil was statistisch significant.

Braken werd gerapporteerd bij 17,4 % van de deelnemers met exenatide en bij 3,7 % van de deelnemers met insuline glargine. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Er waren 4 patiënten met ernstige hypoglycemie in elke groep.

*GRADE: not applicable*

## **6.6 Combinatietherapie met metformine + pioglitazone**

### **6.6.1 Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus exenatide + metformine + pioglitazone**

See Dulaglutide 5.4.2

## 6.7 Combinatietherapie met OAD

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

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

Table 55

Twee RCT's vergeleken exenatide 10µg 2x/dag met exenatide 2 mg eenmaal per week bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met dieet en beweging en/of  $\geq 1$  OAD. In de eerste, open-label, niet-inferioriteits-RCT van Drucker 2008(49) DURATION-1, werden 303 patiënten gerandomiseerd naar exenatide LR 2 mg eenmaal per week of exenatide 10µg 2x/dag gedurende 30 weken.

De gemiddelde leeftijd was 55, de gemiddelde duur van de diabetes 6,7 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,3% en de gemiddelde BMI was 35 kg/m<sup>2</sup>.

In de tweede, open-label, niet-inferioriteits-RCT van Blevins 2011(50) DURATION-5, werden 254 patiënten gerandomiseerd en gevolgd gedurende 24 weken.

De gemiddelde leeftijd was 56, de gemiddelde duur van de diabetes 7 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,4% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>.

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

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging of  $\geq 1$  OAD, was het toevoegen van **exenatide LR 2mg eenmaal per week**, na 24 tot 30 weken **superieur** voor de **daling van HbA1c**, in vergelijking met het toevoegen van exenatide 10µg 2x/dag.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging of  $\geq 1$  OAD, was er na 24 tot 30 weken **geen** statistisch significant verschil in **gewichtsverandering** met het toevoegen van exenatide LR 2 mg eenmaal per week in vergelijking met het toevoegen van exenatide 10µg 2x/dag.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd.

Voor de ongewenste effecten: zie tabel.

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

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

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

Table 56

In deze open-label RCT, werden 235 patiënten met type 2-diabetes, onvoldoende gecontroleerd met 2 of 3 OAD, gerandomiseerd naar exenatide 10µg 2x/dag of insuline glargine gedurende 26 weken. De gemiddelde dosis insuline glargine op het einde van de studie was 38,7 IU/dag. De gemiddelde leeftijd was 56,5, de gemiddelde duur van de diabetes 8,7 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,6% en de gemiddelde BMI was 34,1 kg/m<sup>2</sup>. 15,8% van de deelnemers had een cardiovasculair event in de voorgeschiedenis. Patiënten met chronisch nierlijden (serum creatinine ≥135 µmol/l voor mannen en ≥110 µmol/l voor vrouwen) werden niet tot de studie toegelaten.

Ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het open-label design, doordat niet werd gespecificeerd welke OAD de patiënten ook namen, en door de relatief korte studieduur.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met 2 of 3 OAD, werd een samengesteld eindpunt van **HbA1c ≤7.4% EN gewichtstoename ≤ 1kg** na 26 weken vaker bereikt met het toevoegen van exenatide 10µg 2x/dag, in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met 2 of 3 OAD, leidde het toevoegen van exenatide 10µg 2x/dag, na 26 weken, **niet** tot een statistisch significant verschil van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met 2 of 3 OAD, was er na 26 weken een **statistisch significant verschil in gewichtsverandering** met het toevoegen van exenatide 10µg 2x/dag in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine

Er was **meer gewichtsverlies met exenatide** dan met insuline glargine (waarbij er een gewichtstoename was tegenover baseline.)

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd.

Voor de ongewenste effecten: zie tabel.

**Ernstige hypoglycemie** zag men bij 4,2% van de deelnemers met exenatide en bij 5,3% bij de deelnemers met insuline glargine. Het verschil was **niet** statistisch significant.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

## 6.8 Combinatietherapie met insuline glargine

### 6.8.1 Exenatide 2x/dag + insuline glargine +/- MET of PIO versus placebo + insuline glargine +/- MET of PIO

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

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

Table 57

In deze dubbelblinde RCT werden 464 patiënten met type 2- diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met insuline glargine (minimaal 20 U/dag), alleen of in combinatie met een stabiele dosis metformine of pioglitazon of beide, gerandomiseerd naar exenatide 10µg 2x/dag of placebo gedurende 30 weken. Insuline glargine werd in beide groepen getitreerd tot een nuchtere glucose van <100 mg/dL.

De gemiddelde leeftijd was 59, de gemiddelde duur van de diabetes 12 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,4% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>. Deelnemers met klinisch significante cardiale of renale pathologie werden niet toegelaten tot de studie.

Ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt enigzins beperkt door de verschillende mogelijke andere behandelingen, door sommige problemen met de titratie van insuline glargine en door de relatief korte duur van de studie.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met insuline glargine +/- MET +/- PIO, leidde het toevoegen van exenatide 10µg 2x/dag, na 30 weken, tot een statistisch significante **daling van HbA1c** in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met insuline glargine +/- MET +/- PIO, was er na 30 weken een **statistisch significant verschil in gewichtsverandering** met het toevoegen van exenatide 10µg 2x/dag in vergelijking met het toevoegen van placebo

Er was **meer gewichtsverlies met exenatide 10µg** dan met placebo (waarbij het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 10% met exenatide 10µg 2x/dag en bij 1% met placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*



Diarree werd gerapporteerd bij 18% van de deelnemers met exenatide 10µg 2x/dag en bij 8 % van de deelnemers met placebo. Het verschil was statistisch significant.

Nausea werd gerapporteerd bij 41% van de deelnemers met exenatide 10µg 2x/dag en bij 8 % van de deelnemers met placebo. Het verschil was statistisch significant.

Braken werd gerapporteerd bij 18% van de deelnemers met exenatide 10µg 2x/dag en bij 4 % van de deelnemers met placebo. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ernstige hypoglycemie zag men bij 0% van de deelnemers met exenatide en bij 1% bij de deelnemers met placebo. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: LOW quality of evidence*

## 6.8.2 Exenatide 2x/dag + insuline glargine +metformine versus insuline lispro + insuline glargine +metformine

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

Table 58

In deze open-label, niet-inferioriteits-RCT, werden 627 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met insuline glargine en metformine +/- SU, gerandomiseerd naar exenatide 10µg 2x/dag of insuline lispro (bij de maaltijd) gedurende 30 weken. SU werd gestopt. De gemiddelde leeftijd was 60, de gemiddelde duur van de diabetes 12 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,2% en de gemiddelde BMI was 32 kg/m<sup>2</sup>. Patiënten met klinisch significante cardiale ziekte werden niet toegelaten tot de studie. Patiënten met een creatinineklaring ≥ 30 ml/min werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel patiënten met nierinsufficiëntie daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het open-label design en de relatief korte studieduur.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met insuline glargine en metformine +/- SU, was het toevoegen van exenatide 10µg 2x/dag, na 30 weken, **niet-inferieur** voor de **daling van HbA1c** in vergelijking met het toevoegen van insuline lispro (rond de maaltijd).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met insuline glargine en metformine +/- SU, was er na 30 weken een **statistisch significant verschil in gewichtsverandering** met het toevoegen van exenatide 10µg 2x/dag in vergelijking met het toevoegen van insuline lispro (rond de maaltijd). Er was **meer gewichtsverlies met exenatide 10µg 2x/dag** dan met insuline lispro (waarbij het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 5% met exenatide 10µg 2x/dag en bij 2% met insuline lispro.

*GRADE: not applicable*

Diarre, nausea, braken en ernstige hypoglycemie zijn in bovenstaande tabel beschreven.

*GRADE: not applicable*

## 6.9 Triple therapie versus sequentiële therapie

### 6.9.1 Metformine + pioglitazone + exenatide 2x/dag versus metformine, later + SU, later + insuline glargine

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

Table 59

In deze open-label RCT, werden 249 patiënten met een nieuwe diagnose van type 2-diabetes gerandomiseerd naar triple-therapie met metformine 2000mg/dag + pioglitazon 30 mg/dag + exenatide 10µg 2x/dag of naar een sequentiële therapie, waarbij begonnen werd met metformine, en waarbij SU en daarna insuline glargine werd toegevoegd bij onvoldoende controle, gedurende 2 jaar.

De gemiddelde leeftijd was 46, de gemiddelde duur van de diabetes 5 maanden, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,6% en de gemiddelde BMI was 36,5 kg/m<sup>2</sup>.

Ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het open-label design, door de ontoereikende manier waarmee met ontbrekende waarden is omgegaan (30% ontbrekend), de zeer strikte HbA1c-streefwaarden en door problemen met selectief rapporteren.

Bij patiënten met een nieuwe diagnose van diabetes, resulteerde triple therapie met metformine, pioglitazon en exenatide, na 2 jaar, in een **statistisch significante daling van HbA1c** in vergelijking met een sequentiële therapie waarbij gestart werd met metformine, en waarbij SU en daarna insuline glargine werd toegevoegd bij onvoldoende controle.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Bij patiënten met een nieuwe diagnose van diabetes, was er na 2 jaar een statistisch significant verschil in **gewichtsverandering** met triple therapie met metformine, pioglitazon en exenatide, in vergelijking met sequentiële therapie waarbij gestart werd met metformine, en waarbij SU en daarna insuline glargine werd toegevoegd bij onvoldoende controle.

Er was **meer gewichtsverlies met triple therapie** dan met sequentiële therapie (waarbij het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden niet consistent gerapporteerd. Zie bovenstaande tabel.



## 7 Exenatide eenmaal per week– Samenvattingen en conclusies

### 7.1 Monotherapie

#### 7.1.1 Exenatide eenmaal per week versus metformine

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

Table 60

In deze dubbelblinde, niet-inferioriteits-RCT, werden 820 patiënten met type 2 diabetes, voordien onbehandeld, gerandomiseerd naar exenatide 2 mg één maal per week (n=248), metformine 2000 mg/d (n=246), pioglitazon 45 mg/day (n=163), of sitagliptine 100 mg/d (n=163) gedurende 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 54, de gemiddelde diabetesduur was 2,7 jaar, de gemiddelde HbA1c in het begin van de studie was 8,5% en de gemiddelde BMI was 31 kg/ m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd

hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen groepen wordt beperkt door onduidelijke blinding (dummy-injectie en dummy-pillen werden gebruikt, maar de dosis van de verschillende orale therapieën zou het gebruikte geneesmiddel kunnen doen vermoeden) en de lange titratieperiode van metformine (87% van de deelnemers was tot het streefdoel getitreerd tegen week 12).

In voordien onbehandelde patiënten, was exenatide éénmaal per week na 26 weken niet-inferior in vergelijking met metformine 2000 mg/dag voor het verlagen van de HbA1c.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

In voordien onbehandelde patiënten was er na 26 weken geen statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide éénmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van metformine 2000 mg/dag.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 2% met exenatide eenmaal per week en 2% met metformine.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 11% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en 13% van de deelnemers met metformine.

Nausea werd gerapporteerd bij 11% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en 7% van de deelnemers met metformine.

Braken werd gerapporteerd bij 5% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en 3% van de deelnemers met metformine.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

There were no events of severe hypoglycemia.

*GRADE: not applicable*



## 7.1.2 Exenatide eenmaal per week versus pioglitazone

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

Table 61

In deze dubbelblinde, niet-inferioriteits-RCT, werden 820 patiënten met type 2 diabetes, voordien onbehandeld, gerandomiseerd naar exenatide 2 mg één maal per week (n=248), metformine 2000 mg/d (n=246), pioglitazon 45 mg/day (n=163), of sitagliptine 100 mg/d (n=163) gedurende 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 54, de gemiddelde diabetesduur was 2,7 jaar, de gemiddelde HbA1c in het begin van de studie was 8,5% en de gemiddelde BMI was 31 kg/ m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen groepen wordt beperkt door onduidelijke blindering (dummy-injectie en dummy-pillen werden gebruikt, maar de dosis van de verschillende orale therapieën zou het gebruikte geneesmiddel kunnen doen vermoeden) en de lange titratieperiode van pioglitazon (75% was tot het streefdoel getitreerd tegen week 12).

In voordien onbehandelde patiënten, was exenatide eenmaal per week na 26 weken niet-inferior in vergelijking met pioglitazon 45 mg/dag voor het verlagen van de HbA1c.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

In voordien onbehandelde patiënten, was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide eenmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van pioglitazon.

Het gewicht in de exenatide-groep was gedaald in vergelijking met de pioglitazon-groep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 2% met exenatide eenmaal per week en bij 3% met pioglitazon.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 11% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en 4% met pioglitazon.

Nausea werd gerapporteerd bij 11% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en 4% met pioglitazon.

Braken werd gerapporteerd bij 5% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en 3% met pioglitazon.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

### 7.1.3 Exenatide eenmaal per week versus sitagliptine

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

Table 62

In deze dubbelblinde, niet-inferioriteits-RCT, werden 820 patiënten met type 2 diabetes, voordien onbehandeld, gerandomiseerd naar exenatide 2 mg één maal per week (n=248), metformine 2000 mg/d (n=246), pioglitazon 45 mg/day (n=163), of sitagliptine 100 mg/d (n=163) gedurende 26 weken. De gemiddelde leeftijd was 54, de gemiddelde diabetesduur was 2,7 jaar, de gemiddelde HbA1c in het begin van de studie was 8,5% en de gemiddelde BMI was 31 kg/ m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen groepen wordt beperkt door onduidelijke blinding (dummy-injectie en dummy-pillen werden gebruikt, maar de dosis van de verschillende orale therapieën zou het gebruikte geneesmiddel kunnen doen vermoeden).

In voordien onbehandelde patiënten, was exenatide eenmaal per week na 26 weken niet-inferior en superior, in vergelijking met sitagliptine.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

In voordien onbehandelde patiënten was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide eenmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine.

Er was meer gewichtsverlies met exenatide eenmaal per week dan met sitagliptine.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 2% met exenatide eenmaal per week en bij 1% met sitagliptine.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 11% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en bij 6% van de deelnemers met sitagliptine.

Nausea werd gerapporteerd bij 11% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en bij 4% van de deelnemers met sitagliptine.

Braken werd gerapporteerd bij 5% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en bij 2% van de deelnemers met sitagliptine.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten met ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

## 7.2 Combinatietherapie met metformine

### 7.2.1 Exenatide eenmaal per week + metformine versus pioglitazon + metformine

<b>Exenatide once weekly + MET versus pioglitazone + MET</b>			
Bibliography: Bergenstal 2010 DURATION-2(56)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	342 (1) 26 weeks	Treatment difference Exe vs pio <b>-0.3% (95% CI -0.6 to -0.1)</b> <b>p=0.0165 =&gt; SS in favour of exenatide</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 >20% drop-out and LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	342 (1) 26 weeks	Treatment difference Exe vs pio <b>-5.1 kg (95% CI -5.9 to -4.3)</b> <b>p&lt;0.0001 =&gt; SS in favour of exenatide</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 >20% drop-out and LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	342 (1) 26 weeks	exe: 6% pio: 3% NT	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	342 (1) 26 weeks	exe:18% pio:7% NT	Not applicable
<b>Nausea</b>	342 (1) 26 weeks	exe:24% pio:5% NT	Not applicable:
<b>Vomiting</b>	342 (1) 26 weeks	exe:11% pio:3% NT	Not applicable
<b>Severe hypoglycaemia</b>	342 (1) 26 weeks	No events	Not applicable:

Table 63

In deze dubbelblinde RCT werden 514 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine, gerandomiseerd naar exenatide 2 mg eenmaal per week (n=170), sitagliptine 100 mg eenmaal per dag (n=172) of naar pioglitazon 45 mg eenmaal per dag (n=172) voor 26 weken. De gemiddelde leeftijd was 52 jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,5%, en de gemiddelde BMI was 32 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnculdeerd.

Er was een grote uitval doorheen deze studie (21%). Dit beperkt ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, leidde het toevoegen van exenatide eenmaal per week, na 26 weken, niet tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van pioglitazon.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide eenmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van pioglitazon.

Het gewicht in de exenatide-groep was gedaald in vergelijking met de pioglitazon-groep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 6% met exenatide eenmaal per week en 3% met pioglitazon.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 18% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en 7% van de deelnemers met pioglitazon.

Nausea werd gerapporteerd bij 24% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en 5% van de deelnemers met pioglitazon.

Braken werd gerapporteerd bij 11% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en 3% van de deelnemers met pioglitazon.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

## 7.2.2 Exenatide eenmaal per week + metformine versus sitagliptine + metformine

<b>Exenatide once weekly + MET versus sitagliptin + MET</b>			
Bibliography: Bergenstal 2010 DURATION-2(56)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	342 (1) 26 weeks	treatment difference exe vs sita <b>-0.6% (95% CI -0.9 to -0.4)</b> <b>p&lt;0.0001 =&gt; in favour of exenatide</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 ; unequal drop-out (21 vs 13%) and LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	342 (1) 26 weeks	treatment difference exe vs sita <b>-1.5 kg (95% CI -2.4 to -0.7)</b> <b>p=0.0002 =&gt; SS in favour of exenatide</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 ; unequal drop-out (21 vs 13%) and LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	342 (1) 26 weeks	exe: 6% sita: 3% NT	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	342 (1) 26 weeks	exe:18% sita:10% NT	Not applicable
<b>Nausea</b>	342 (1) 26 weeks	exe:24% sita:10% NT	Not applicable:
<b>Vomiting</b>	342 (1) 26 weeks	exe:11% sita:2%	Not applicable
<b>Severe hypoglycaemia</b>	342 (1) 26 weeks	No events	Not applicable:

Table 64

In deze dubbelblinde RCT werden 514 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine, gerandomiseerd naar exenatide 2 mg eenmaal per week (n=170), sitagliptine 100 mg eenmaal per dag (n=172) of naar pioglitazon 45 mg eenmaal per dag (n=172) voor 26 weken. De gemiddelde leeftijd was 52 jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,5%, en de gemiddelde BMI was 32 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

De uitval doorheen de studie was groot in de exenatide-groep (21%) en ongelijk met de sitagliptine-groep (13%). Dit beperkt ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, leidde het toevoegen van exenatide eenmaal per week tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was er na 26 weken een statistisch significant verschil van gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide eenmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine.

Er was meer gewichtsverlies met exenatide eenmaal per week dan met sitagliptine.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd gezien bij 6% met exenatide eenmaal per week en met 3% met sitagliptine.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 18% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en bij 10% van de deelnemers met sitagliptine.

Diarree werd gerapporteerd bij 24% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en bij 10% van de deelnemers met sitagliptine.

Diarree werd gerapporteerd bij 11% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en bij 2% van de deelnemers met sitagliptine.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*



## 7.3 Combinatietherapie met OAD

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

Zie exenatide 2x/d 6.7.1

### 7.3.2 Exenatide eenmaal per week + OAD versus liraglutide eenmaal per dag + OAD

Exenatide once weekly + OAD vs liraglutide once daily +OAD			
Bibliography: Buse 2013(57) DURATION-6			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	912 (1) 26 weeks	<b>Exe vs lira</b> <b>Treatment difference:</b> <b>0.21% (95%CI 0.08 to 0.33);</b> <b>p=0.02</b> <b>=&gt; SS in favour of liraglutide</b>  <i>Exenatide not non-inferior to liraglutide</i>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: -1 different background treatments Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	912 (1) 26 weeks	<b>Exe vs lira</b> <b>Treatment difference:</b> <b>0.90 (95%CI 0.39 to 1.40)</b> <b>=&gt; SS in favour of liraglutide</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: -1 different background treatments Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	912 (1) 26 weeks	Exe: 3% Lira: 6% NT	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	912 (1) 26 weeks	Exe: 6% Lira: 13% NT	Not applicable
<b>Nausea</b>	912 (1) 26 weeks	Exe: 9% Lira: 21% NT	Not applicable
<b>Vomiting</b>	912 (1) 26 weeks	Exe: 4% Lira: 11% NT	Not applicable
<b>Severe hypoglycaemia</b>	912 (1) 26 weeks	No events	Not applicable

Table 65

In deze open-label RCT, werden 912 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met orale antidiabetica (monotherapie of combinaties van metformine, SU, pioglitazon) gerandomiseerd naar exenatide 2 mg eenmaal per week of liraglutide 1,8 mg/dag voor 26 weken. De gemiddelde leeftijd was 57 jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 8,5 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,5% en de gemiddelde BMI was 32 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel

deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden uit de studie geëxcludeerd.

De interpretatie van deze resultaten werd beperkt door de inclusie van patiënten met om het even welke orale antidiabetische medicatie. Het is moeilijk om een uitspraak te doen over de combinatie van een GLP-1 RA met een specifiek oraal antidiabeticum op basis van deze resultaten.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica, leidde het toevoegen van liraglutide 1,8 mg/dag, na 26 weken, tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van exenatide 2 mg eenmaal per week.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica, was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide eenmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van liraglutide.

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met exenatide eenmaal per week.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 3% met exenatide eenmaal per week en bij 6% met liraglutide.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 6% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en bij 13% van de deelnemers met liraglutide.

Nausea werd gerapporteerd bij 9% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en bij 21% van de deelnemers met liraglutide.

Braken werd gerapporteerd bij 4% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en bij 11% van de deelnemers met liraglutide.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

### 7.3.3 Exenatide eenmaal per week + metformine +/- SU versus insuline detemir + metformine +/- SU

<b>Exenatide once weekly + MET +/- SU vs insulin detemir + MET +/- SU</b>			
Bibliography: Davies 2013(58)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	216 (1) 26 weeks	Exenatide vs insulin: <b>LS mean: -0.4% (95%CI -0.6 to -0.2)</b> <b>P&lt;0.0001 =&gt; SS in favour of exenatide</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	216 (1) 26 weeks	Exenatide vs insulin: <b>LS mean: -3.5 kg (95%CI -4.4 to -2.6)</b> <b>P&lt;0.0001 =&gt; SS in favour of exenatide</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 open label, Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	216 (1) 26 weeks	Exenatide: 11% Insulin: 5% NT	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	216 (1) 26 weeks	Exenatide: 17% Insulin:11% NT	Not applicable
<b>Nausea</b>	216 (1) 26 weeks	Exenatide: 18% Insulin: 2% NT	Not applicable
<b>Vomiting</b>	216 (1) 26 weeks	Exenatide: 14% Insulin: 9% NT	Not applicable
<b>Severe hypoglycaemia</b>	216 (1) 26 weeks	No events	Not applicable

Table 66

In deze open-label RCT, werden 216 patiënten met type 2-diabetes, onvoldoende gecontroleerd met metformine  $\geq 1000$ mg met of zonder SU, gerandomiseerd naar exenatide 2 mg eenmaal per week of insuline detemir (een of twee keer per dag, getitreerd tot een nuchtere plasmagluucose  $\leq 5.5$  mmol/L) voor 26 weken. De gemiddelde leeftijd was 59, de gemiddelde duur van de diabetes 7,5 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,4% en de gemiddelde BMI was 34 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

Ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen werd beperkt door het open-label design van de studie.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine +/- SU, leidde het toevoegen van exenatide 2 mg eenmaal per week, na 26 weken, tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van insuline detemir.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine +/- SU was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide 2 mg eenmaal per week in vergelijking met het toevoegen van insuline detemir.

Het gewicht in de exenatide-groep was gedaald in vergelijking met de insuline detemir-groep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 11% met exenatide eenmaal per week en bij 5% met insuline detemir.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 17% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en bij 11% van de deelnemers met insuline detemir.

Nausea werd gerapporteerd bij 18% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en bij 2% van de deelnemers met insuline detemir.

Braken werd gerapporteerd bij 14% van de deelnemers met exenatide eenmaal per week en bij 9% van de deelnemers met insuline detemir.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

### 7.3.4 Exenatide eenmaal per week + metformine +/- SU versus insuline glargine + metformine +/- SU

<b>Exenatide once weekly + MET +/- SU vs insulin glargine + MET +/- SU</b>			
Bibliography: Diamant 2010(59-61)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	456 (1)	Exenatide vs ins glargine:	
	26 weeks	<b>At 26 weeks</b> Mean difference: <b>-0.16%</b> (95%CI <b>-0.29 to -0.03</b> ); <b>p=0.017 =&gt; SS in favour of exenatide</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
	84 weeks	<b>At 84 weeks</b> Mean difference: <b>-0.18 %</b> (95%CI <b>-0.33 to -0.02</b> ); <b>p=0.029 =&gt; SS in favour of exenatide</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ LOW</b> Study quality: -2, open label, dropout 24% Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
	3 years	<b>At 3 years</b> Mean difference: <b>-0.20 %</b> (95%CI <b>-0.39 to -0.02</b> ); <b>p=0.03 =&gt; SS in favour of exenatide</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ LOW</b> Study quality: -2, open label, dropout 34% Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	456 (1)	Exenatide vs ins glargine:	
	26 weeks	<b>At 26 weeks</b> Mean difference: <b>-4.0 kg</b> (95%CI <b>-4.6 to -3.5</b> ); <b>p&lt;0.0001 =&gt; SS in favour of exenatide</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
	84 weeks	<b>At 84 weeks</b> Mean difference: <b>-4.5 kg</b> (95%CI <b>-5.0 to -3.9</b> ) ; <b>p&lt;0.001 =&gt; SS in favour of exenatide</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ LOW</b> Study quality: -2, open label, dropout 24% Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
	3 years	<b>At 3 years</b> Mean difference: <b>-4.5 kg</b> (95%CI <b>-5.2 to -3.8</b> ) ;	<b>⊕⊕⊕⊖ LOW</b> Study quality: -2, open label, dropout 34% Consistency: NA

		<b>p&lt;0.001 =&gt; SS in favour of exenatide</b>	Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	456 (1) 26 weeks 84 weeks 3 years	<u>At 26 weeks</u> Exenatide: 5% Ins glargine: 1% NT	Not applicable
		<u>At 84 weeks</u> Exenatide: 7% Ins glargine: 2% NT	Not applicable
		<u>At 3 years</u> Exenatide: 9% Ins glargine: 2% NT	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	456 (1) 26 weeks 84 weeks 3 years	<u>At 26 weeks</u> Exenatide: 9% Ins glargine: 4% NT	Not applicable
		<u>At 84 weeks</u> Exenatide: 12% Ins glargine: 6% <b>P&lt;0.05 =&gt; SS in favour of insulin glargine</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2, open label, dropout 24% Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>At 3 years</u> Exenatide: 14% Ins glargine: 7% NT	Not applicable
<b>Nausea</b>	456 (1) 26 weeks 84 weeks 3 years	<u>At 26 weeks</u> Exenatide: 13% Ins glargine: 1% NT	Not applicable
		<u>At 84 weeks</u> Exenatide: 15% Ins glargine: 1% <b>P&lt;0.05 =&gt; SS in favour of insulin glargine</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2, open label, dropout 24% Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>At 3 years</u> Exenatide: 15% Ins glargine: 2% NT	Not applicable
<b>Vomiting</b>	456 (1)	<u>At 26 weeks</u> Exenatide: 4%	Not applicable

	26 weeks 3 years	Ins glargine: 1% NT  <u>At 3 years</u> Exenatide: 6% Ins glargine: 3% NT	Not applicable
<b>Severe hypoglycaemia</b>	456 (1) 26 weeks 84 weeks	<u>At 26 weeks</u> Exenatide: 1/233 Ins glargine: 2/223 NT  <u>At 84 weeks</u> No new events	Not applicable     Not applicable

Table 67

In deze open-label RCT, werden 456 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd waren met maximaal getoleerde doses metformine met of zonder sulfonyleurea, gerandomiseerd naar exenatide 2 mg eenmaal per week of naar insuline glargine (eenmaal per dag, glucosestreefwaarde 4,0 – 5,5 mmol/L) voor 26 weken. Na 26 weken konden de deelnemers meedoen met een verlenging met analyse op 84 weken en 3 jaar).

De gemiddelde leeftijd was 58, de gemiddelde duur van de diabetes 8 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,3% en de gemiddelde BMI was 32 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Ons vertrouwen in de schatting van de verschil tussen beide groepen werd beperkt door het open-label design van de studie.

Er was een grote studie-uitval doorheen de verlenging (24% tegen week 84 en 34% tegen 3 jaar). Dit beperkte ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen nog meer.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine met of zonder sulfonyleurea, leidde het toevoegen van exenatide eenmaal per week na 26 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine met of zonder sulfonyleurea, leidde het toevoegen van exenatide eenmaal per week na 84 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine met of zonder sulfonyleurea, leidde het toevoegen van exenatide eenmaal per week na 3 jaar tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine met of zonder sulfonyleurea, was er na 26 weken een statistisch significant verschil van gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide eenmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

Het gewicht in de exenatide-groep was gedaald in vergelijking met de insuline glarginegroep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine met of zonder sulfonyleurea, was er na 84 weken een statistisch significant verschil van gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide eenmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

Het gewicht in de exenatide-groep was gedaald in vergelijking met de insuline glarginegroep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine met of zonder sulfonyleurea, was er na 3 jaar een statistisch significant verschil van gewichtsverandering met het toevoegen van exenatide eenmaal per week, in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

Het gewicht in de exenatide-groep was gedaald in vergelijking met de insuline glarginegroep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten na 26 weken werd waargenomen bij 5% met exenatide eenmaal per week en bij 1% met insuline glargine.

*GRADE: not applicable*

Studie-uitval door ongewenste effecten na 84 weken werd waargenomen bij 7% met exenatide eenmaal per week en bij 2% met insuline glargine.

*GRADE: not applicable*

Studie-uitval door ongewenste effecten na 3 jaar werd waargenomen bij 9% met exenatide eenmaal per week en bij 2% met insuline glargine.

*GRADE: not applicable*

Diarree op 26 weken werd gerapporteerd bij 9% met exenatide eenmaal per week en bij 4% met insuline glargine.

Nausea op 26 weken werd gerapporteerd bij 13% met exenatide eenmaal per week en bij 1% met insuline glargine.

Braken op 26 weken werd gerapporteerd bij 4% met exenatide eenmaal per week en bij 1% met insuline glargine.

*GRADE: not applicable*

Diarree op 84 weken werd gerapporteerd bij 12% met exenatide eenmaal per week en bij 6% met insuline glargine.



Nausea op 84 weken werd gerapporteerd bij 15% met exenatide eenmaal per week en bij 1% met insuline glargine.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Diarree op 3 jaar werd gerapporteerd bij 14% met exenatide eenmaal per week en bij 7% met insuline glargine.

Nausea op 3 jaar werd gerapporteerd bij 15% met exenatide eenmaal per week en bij 2% met insuline glargine.

Braken op 3 jaar werd gerapporteerd bij 6% met exenatide eenmaal per week en bij 3% met insuline glargine.

*GRADE: not applicable*

Ernstige hypoglycemie op 26 werd waargenomen bij 1/233 met exenatide eenmaal per week en bij 2/223 met insuline glargine. Er waren geen nieuwe incidenten op 84 weken.

*GRADE: not applicable*

## 7.4 Exenatide eenmaal per week: andere eindpunten van de RCT's

### 7.4.1 Bloeddruk

Verandering in bloeddruk ten opzichte van baseline werd gerapporteerd in alle studies die in aanmerking kwamen voor deze review. Vier van de studies voerden een statistische test uit voor dit eindpunt. In 3 studies was er een statistisch significante daling van systolische bloeddruk tegenover baseline met exenatide eenmaal per dag, in vergelijking met de comparator (sitagliptine (N=1), insuline glargine (N=1), and insuline detemir (N=1). Verschillen tussen behandelingen waren klein ( $\leq 4.4$  mmHg).

Er was geen statistisch significant verschil van diastolische bloeddruk tegenover baseline tussen liraglutide en de comparator in alle studies.

Het niveau van evidentie is LOW omwille van onvolledig rapporteren.

### 7.4.2 Reacties ter hoogte van de injectieplaats

Reacties ter hoogte van de injectieplaats werden gerapporteerd in alle studies die in aanmerking kwamen voor deze review. Geen van de studies voerde een statistische test uit voor dit eindpunt.

Reacties ter hoogte van de injectieplaats werden gerapporteerd bij 5% tot 31% van de patiënten met liraglutide, in vergelijking met 1% tot 10% van de patiënten met de comparator.

Er werd niet altijd gedefinieerd wat bedoeld werd met "reactie ter hoogte van de injectieplaats".

### 7.4.3 Cardiovasculaire ongewenste effecten (inclusief hartfalen)

Tot nu toe zijn er geen resultaten van studies die ontworpen zijn om de cardiovasculaire veiligheid van exenatide eenmaal per week te evalueren.

Cardiovasculaire ongewenste effecten werden niet gerapporteerd in de meeste studies die in aanmerking kwamen voor deze review. Er was geen onafhankelijke beoordeling van de cardiovasculaire events in de twee studies die dat wel deden.

Er werd geen statistische test uitgevoerd, en deze zouden weinig bijbrengen omwille van de relatief korte duur van de studies, en het lage aantal *events*.

### 7.4.4 Pancreatitis and schildklierkanker

Omwille van het lage aantal gevallen van pancreatitis en schildklierkanker, zullen deze eindpunten worden besproken in het hoofdstuk "Zeldzame ongewenste effecten".

## 8 Liraglutide- Samenvattingen en conclusies

### 8.1 Monotherapie

#### 8.1.1 Liraglutide versus glimepiride

Liraglutide versus glimepiride in monotherapy			
Bibliography: Garber 2009(62, 63)LEAD-3 Mono			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	746 (1) 52 weeks 104 weeks	<u>52 weeks:</u> Treatment difference: Lira 1.2 mg vs glim: -0.33% (95%CI -0.53 to -0.13, p=0.0014) <b>SS in favour of lira 1.2 mg</b>  Lira 1.8 mg vs glim: - 0.62%(95%CI -0.83 to -0.42 p<0.0001) <b>SS in favour of lira 1.8 mg</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 >20% discontinuation and LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>104 weeks:</u> Treatment difference: Lira 1.2 mg vs glim: -0.31% (95%CI -0.54 to -0.08, p=0.0076) <b>SS in favour of lira 1.2 mg</b> Lira 1.8 mg vs glim: - 0.60%95%CI (-0.83 to -0.38 p<0.0001) <b>SS in favour of lira 1.8 mg</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 >40% discontinuation and LOCF, open- label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	746 (1) 52 weeks 104 weeks	<u>52 weeks:</u> Treatment difference: <b>lira 1.2 vs glim: p=0.001=&gt; SS            infavour of lira 1.2 mg</b> <b>Lira 1.8 vs glim: p= 0.001=&gt;SS            in favour of lira 1.8 mg</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 >20% discontinuation and LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>104 weeks:</u> Treatment difference: Lira 1.2 mg vs glim: -2.84% (95%CI -3.63 to -2.06,	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 >40% discontinuation and LOCF, open- label

		<p>p=0.0001)  <b>SS in favour of lira 1.2 mg</b>  Lira 1.8 mg vs glim: -  3.65%(95%CI -4.44 to -2.86;  p&lt;0.0001)  <b>SS in favour of lira 1.8 mg</b></p>	<p>Consistency: NA  Directness: ok  Imprecision: ok</p>
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	<p>746  (1)  52 weeks  104 weeks</p>	<p><u>52 weeks</u>  Lira 1.2 mg: 25/251 (10%)  Lira 1.8 mg: 18/246 (7.3%)  Glim: 15/248 (6.0%)  NT</p>	<p>Not applicable</p>
<b>Diarrhea</b>	<p>746  (1)  52 weeks  104 weeks</p>	<p><u>52 weeks</u>  Lira 1.2 mg: 39/251(15.5%)  Lira 1.8 mg: 46/246 (18.7%)  Glim:22/248 (8.9%)</p> <p><b>Lira 1.2 mg vs glim; p =0.0283=&gt; SS in favour of glim</b>  <b>Lira 1.8 mg vs glim; p =0.0017=&gt; SS in favour of glim</b></p> <p><u>104 weeks</u>  Lira 1.2 mg: 44/251 (18%)  Lira 1.8 mg:48/246 (20%)  Glim: 23/248 (9%)  NT</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b>  Study quality: -1 &gt;20% discontinuation and LOCF  Consistency: NA  Directness: ok  Imprecision: ok</p> <p>Not applicable</p>
<b>Nausea</b>	<p>746  (1)  52 weeks  104 weeks</p>	<p><u>52 weeks</u>  Lira 1.2 mg: 69/251 (27.5%)  Lira 1.8 mg: 72/246 (29.3%)  Glim: 21/248 (8.5%)</p> <p><b>Lira 1.2 mg vs glim; p &lt;0.0001=&gt; SS in favour of glim</b>  <b>Lira 1.8 mg vs glim; p &lt;0.0001=&gt; SS in favour of glim</b></p> <p><u>104 weeks</u>  Lira 1.2 mg: 72/251 (29%)  Lira 1.8 mg: 75/246 (31%)  Glim: 21/248 (9%)  NT</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b>  Study quality: -1 &gt;20% discontinuation and LOCF  Consistency: NA  Directness: ok  Imprecision: ok</p> <p>Not applicable</p>
<b>Vomiting</b>	<p>746  (1)</p>	<p><u>52 weeks</u></p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b>  Study quality: -1 &gt;20% discontinuation and LOCF</p>

	52 weeks 104 weeks	Lira 1.2 mg: 31/251 (9.3%) Lira 1.8 mg: 23/246 (12.4%) Glim: 9/248 (3.6%)  <b>Lira 1.2 mg vs glim; p &lt;0.0001=&gt; SS in favour of glim</b> <b>Lira 1.8 mg vs glim; p &lt;0.0001=&gt; SS in favour of glim</b>	Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>104 weeks</u>  Lira 1.2 mg: 33/251 (13%) Lira 1.8 mg: 25/246 (10%) Glim: 10/248 (4%) NT	Not applicable
<b>Severe hypoglycaemia</b>	746 (1) 52 weeks 104 weeks	<u>52 weeks</u>  No events  <u>104 weeks</u>  Lira 1.2 mg: 0/251 Lira 1.8 mg: 1/246 Glim: 0/248 NT	Not applicable  Not applicable

Table 68

In deze dubbelblinde RCT met open-label verlenging, werden 746 patiënten met type 2-diabetes, onvoldoende gecontroleerd met dieet en beweging en/of monotherapie met orale antidiabetica, gerandomiseerd naar liraglutide (1,2 mg or 1,8 mg/dag) of glimepiride voor 52 weken. Daarvoor gebruikte orale antidiabetica werden gestopt bij randomisatie.

De gemiddelde leeftijd was 53, de gemiddelde duur van de diabetes 5 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,2% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Er was een grote studie-uitval (35% tegen week 52, en 51% tegen week 104). Dit beperkt ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging en/of monotherapie met orale antidiabetica, leidde het toevoegen van liraglutide (1,2 mg of 1,8 mg) ,na 52 weken, tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van glimepiride.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging en/of monotherapie met orale antidiabetica, leidde het toevoegen van liraglutide (1,2 mg of 1,8 mg) na 104 weken, tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van glimepiride.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging en/of monotherapie met orale antidiabetica, was er na 52 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide (1,2 mg of 1,8 mg), in vergelijking met het toevoegen van glimepiride.

Het gewicht in de liraglutide-groep was gedaald in vergelijking met de glimepiride-groep (waarin het gewicht toegenomen was tegenover baseline).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met dieet en beweging en/of monotherapie met orale antidiabetica, was er na 104 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide (1,2 mg of 1,8 mg), in vergelijking met het toevoegen van glimepiride.

Het gewicht in de liraglutide-groep was gedaald in vergelijking met de glimepiride-groep (waarin het gewicht toegenomen was tegenover baseline).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten op 52 weken werd waargenomen bij 10% met liraglutide 1,2 mg, bij 7% met liraglutide 1,8 mg en bij 6% met glimepiride.

*GRADE: not applicable*

Op 52 weken:

Diarree werd gerapporteerd bij 16% met liraglutide 1,2 mg, bij 19% met liraglutide 1,8 mg, en bij 9% met glimepiride. Het verschil tussen liraglutide en glimepiride was statistisch significant.

Nausea werd gerapporteerd bij 28% met liraglutide 1,2 mg, bij 29% met liraglutide 1,8 mg, en bij 9% met glimepiride. Het verschil tussen liraglutide en glimepiride was statistisch significant.

Braken werd gerapporteerd bij 9% met liraglutide 1,2 mg, bij 12% met liraglutide 1,8 mg, en bij 4% met glimepiride. Het verschil tussen liraglutide en glimepiride was statistisch significant.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ongewenste effecten op 104 weken werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet worden toegepast.

Diarree werd gerapporteerd bij 18% met liraglutide 1,2 mg, bij 20% met liraglutide 1,8 mg, en bij 9% met glimepiride.

Nausea werd gerapporteerd bij 29% met liraglutide 1,2 mg, bij 31% met liraglutide 1,8 mg, en bij 9% met glimepiride.

Braken werd gerapporteerd bij 13% met liraglutide 1,2 mg, bij 10% met liraglutide 1,8 mg, en bij 4% met glimepiride.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie op week 52.

Er was één geval van ernstige hypoglycemie in de liraglutide 1,8 mg-groep tegen week 104.

*GRADE: not applicable*

## 8.2 Combinatietherapie met metformine

### 8.2.1 Liraglutide + metformine versus placebo + metformine

<b>Liraglutide (0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg) + MET versus placebo + MET</b>			
Bibliography: Nauck 2009; LEAD-II study(64);(65)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	846 (1) 26 weeks 2 years	<u>At 26 weeks</u> Treatment difference: <b>Lira 0.6 vs plac: -0.8% (95%CI -1.0, -0.6)=&gt;SS in favour of lira</b> <b>Lira 1.2 vs plac: -1.1% (95%CI -1.3, -0.9) =&gt;SS in favour of lira</b> <b>Lira 1.8 vs plac: -1.1% (95%CI -1.3, -0.9) =&gt; SS in favour of lira</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (19.3% discontinued, LOCF) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>At 2 years:</u> Treatment difference: <b>Lira 0.6 vs plac: -0.6% (95%CI -0.9, -0.4)=&gt; SS in favour of lira</b> <b>Lira 1.2 vs plac: -0.8% (95%CI -1.1, -0.6) =&gt; SS in favour of lira</b> <b>Lira 1.8 vs plac: -0.8% (95%CI -1.1, -0.6) =&gt; SS in favour of lira</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (>20% discontinued, LOCF, open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<b>P&lt;0.0001 for superiority</b>	
<b>Body weight change from baseline</b>	846 (1) 26 weeks 2 years	<u>At 26 weeks</u> Treatment difference: Liraglutide 0.6mg: -1.8kg Liraglutide 1.2mg:-2.6kg Liraglutide 1.8mg:-2.8kg Placebo: -1.5kg	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (19.3% discontinued, LOCF) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<b>Lira 1.2mg and 1.8mg vs plac p&lt;=0.01 =&gt; SS in favour of liraglutide</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (>20% discontinued, LOCF, open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>At 2 years:</u> Treatment difference:	



		<p>Liraglutide 0.6mg: -2.1 kg  Liraglutide 1.2mg:-3.0 kg  Liraglutide 1.8mg:-2.9 kg  Placebo: -1.8 kg</p> <p><b>Lira 1.2mg and 1.8mg vs plac:  p=0.0185 and p=0.0378  respectively  =&gt; SS in favour of liraglutide</b></p>	
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	846 (1) 26 weeks 2 years	<p><u>At 26 weeks</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 5%  Liraglutide 1.2mg: 10%  Liraglutide 1.8mg: 12%  Placebo: 2%  NT</p> <p><u>At 2 years:</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 9.1%  Liraglutide 1.2mg: 12.9%  Liraglutide 1.8mg: 14.5%  Placebo: 2.5%  NT</p>	Not applicable       Not applicable
<b>Diarrhea</b>	846 (1) 26 weeks 2 years	<p><u>At 26 weeks</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 10%  Liraglutide 1.2mg: 8%  Liraglutide 1.8mg: 15%  Placebo: 4%  NT</p> <p><u>At 2 years:</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 12.8%  Liraglutide 1.2mg: 11.3%  Liraglutide 1.8mg: 16.5%  Placebo: 4.1%  NT</p>	Not applicable       Not applicable
<b>Nausea</b>	846 (1) 26 weeks 2 years	<p><u>At 26 weeks</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 11%  Liraglutide 1.2mg: 16%  Liraglutide 1.8mg: 19%  Placebo: NR  NT</p> <p><u>At 2 years:</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 12.4%  Liraglutide 1.2mg: 17.5%  Liraglutide 1.8mg: 21.5%  Placebo: 4.1%  NT</p>	Not applicable       Not applicable
<b>Vomiting</b>	846 (1)	<p><u>At 26 weeks</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 5-7%</p>	Not applicable

	26 weeks 2 years	Liraglutide 1.2mg: 5-7% Liraglutide 1.8mg: 5-7% Placebo: 1% NT	
		<u>At 2 years:</u> Liraglutide 0.6mg: 7.9% Liraglutide 1.2mg: 7.5% Liraglutide 1.8mg: 9.9% Placebo: 0.0% NT	Not applicable
<b>Severe hypoglycaemia</b>	846 (1) 26 weeks 2 years	<u>At 26 weeks</u> No events	Not applicable
		<u>At 2 years:</u> 1 event in liraglutide 1.2mg group	Not applicable

Table 69

In deze dubbelblinde RCT met open-label verlenging, werden 1091 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica, gerandomiseerd naar liraglutide (0,6 mg (n=242), 1,2 mg (n=241) of 1,8 mg (n=242)), glimepiride 4 mg (n=244), of placebo (n=121) voor 26 weken. Alle deelnemers werden ook behandeld met metformine 1g 2x/dag. Patiënten konden deelnemen in een open-label verlenging van 18 maanden.

De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes 8 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,4% en de gemiddelde BMI was 31 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Er was een grote uitval doorheen deze studie (19% tegen week 26 en 52% tegen jaar 2). Dit beperkt ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica, leidde het toevoegen van liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg, of 1,8 mg) aan metformine 2000 mg/dag, na 26 weken, tot een statistisch significant daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo (welke gestegen was tegenover baseline).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica, leidde het toevoegen van liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg, of 1,8 mg) aan metformine 2000 mg/dag, na 2 jaar, tot een statistisch significant daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo (welke gestegen was tegenover baseline).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide (1,2 mg, of 1,8 mg) bij metformine 2000 mg/dag, in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica was er na 2 jaar een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide (1,2 mg, of 1,8 mg) bij metformine 2000 mg/dag, in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd na 26 weken waargenomen bij 5% met liraglutide 0,6 mg, bij 10% met liraglutide 1,2 mg, bij 12% met liraglutide 1,8 mg en bij 2% met placebo.

*GRADE: not applicable*

Studie-uitval door ongewenste effecten na 2 jaar werd waargenomen bij 9% met liraglutide 0,6 mg, bij 13% met liraglutide 1,2 mg, bij 15% met liraglutide 1,8 mg en bij 3% met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd na 26 weken gerapporteerd bij 10% van de deelnemers met liraglutide 0,6 mg, bij 8% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg, bij 15% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg en bij 4% van de deelnemers met placebo.

Nausea werd na 26 weken gerapporteerd bij 11% van de deelnemers met liraglutide 0,6 mg, bij 16% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg, bij 19% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg. Nausea bij deelnemers met placebo werd niet gerapporteerd.

Braken werd na 26 weken gerapporteerd bij 5-7% van de deelnemers met liraglutide 0,6 mg, 1,2 mg en 1,8 mg en bij 1% van de deelnemers met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd na 2 jaar gerapporteerd bij 13% van de deelnemers met liraglutide 0,6 mg, bij 11% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg, bij 17% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg en bij 4% van de deelnemers met placebo.

Nausea werd na 2 jaar gerapporteerd bij 12% van de deelnemers met liraglutide 0,6 mg, bij 18% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg, bij 22% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg en bij 4% van de deelnemers met placebo.

Braken werd na 2 jaar gerapporteerd bij 8% van de deelnemers met liraglutide 0,6 mg, bij 8% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg, bij 10% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg en bij 0% van de deelnemers met placebo.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie tegen week 26.

Er was één incident van ernstige hypoglycemie in de liraglutide 1,2 mg-groep tegen jaar 2.  
*GRADE: not applicable*

## 8.2.2 Liraglutide + metformine versus glimepiride + metformine

<b>Liraglutide (0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg) + MET versus placebo + MET</b>			
Bibliography: Nauck 2009; LEAD-II study(64);(65)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies)</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Follow up</b>			
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	969	<u>At 26 weeks</u>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b>
	(1)	Treatment difference:	Study quality: -1 (19.3% discontinued, LOCF)
	26 weeks	Lira 0.6 vs glim: NR	Consistency: NA
	2 years	Lira 1.2 vs glim: 0.0% (95%CI - 0.2, 0.2)	Directness: ok
		Lira 1.8 vs glim: -0.0% (95%CI - 0.2, 0.2)	Imprecision: ok
		Liraglutide is non-inferior to glimepiride (no p-values reported)	
		<u>At 2 years:</u>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b>
		Treatment difference:	Study quality: -2 (>20% discontinued, LOCF, open label)
		Lira 0.6 vs glim: 0.1 (95%CI - 0.1; 0.3); p= 0.0052 for non-inferiority	Consistency: NA
		Lira 1.2 vs glim: -0.1% (95%CI - 0.3, 0.1); p<0.0001 for non-inferiority	Directness: ok
		Lira 1.8 vs glim: -0.1% (95%CI - 0.3, 0.1) ; p<0.0001 for non-inferiority	Imprecision: ok
		<i>Lira was also non-inferior in the group of study completers</i>	
<b>Body weight change from baseline</b>	969	<u>At 26 weeks</u>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b>
	(1)	Treatment difference:	Study quality: -1 (19.3% discontinued, LOCF)
	26 weeks	Liraglutide 0.6mg: -1.8kg (SD 0.2)	Consistency: NA
	2 years	Liraglutide 1.2mg:-2.6kg (SD 0.2)	Directness: ok
		Liraglutide 1.8mg:-2.8kg (SD 0.2)	Imprecision: ok
		Glimepiride 4mg:+1.0kg (SD 0.2)	
		<b>Lira (all doses) vs glim</b>	
		<b>p&lt;0.0001</b>	
		<b>=&gt;SS in favour of liraglutide</b>	
		<u>At 2 years:</u>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b>
			Study quality: -2 (>20%

		<p>Treatment difference:  Liraglutide 0.6mg: -2.1 kg  Liraglutide 1.2mg:-3.0 kg  Liraglutide 1.8mg:-2.9 kg  Glimepiride 4mg:+0.70 kg</p> <p><b>Lira (all doses) vs glim:  p&lt;0.0001 =&gt;SS in favour of  liraglutide</b></p>	<p>discontinued, LOCF, open label)  Consistency: NA  Directness: ok  Imprecision: ok</p>
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	969 (1) 26 weeks 2 years	<p><u>At 26 weeks</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 5%  Liraglutide 1.2mg: 10%  Liraglutide 1.8mg: 12%  Glimepiride 4mg: 3%  NT</p> <p><u>At 2 years:</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 9.1%  Liraglutide 1.2mg: 12.9%  Liraglutide 1.8mg: 14.5%  Glimepiride 4mg: 5.7%  NT</p>	<p>Not applicable</p> <p>Not applicable</p>
<b>Diarrhea</b>	969 (1) 26 weeks 2 years	<p><u>At 26 weeks</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 10%  Liraglutide 1.2mg: 8%  Liraglutide 1.8mg: 15%  Glimepiride 4mg: 4%  NT</p> <p><u>At 2 years:</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 12.8%  Liraglutide 1.2mg: 11.3%  Liraglutide 1.8mg: 16.5%  Glimepiride 4mg: 5.8%  NT</p>	<p>Not applicable</p> <p>Not applicable</p>
<b>Nausea</b>	969 (1) 26 weeks 2 years	<p><u>At 26 weeks</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 11  Liraglutide 1.2mg: 16%  Liraglutide 1.8mg: 19%  Glimepiride 4mg: NR  NT</p> <p><u>At 2 years:</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 12.4%  Liraglutide 1.2mg: 17.5%  Liraglutide 1.8mg: 21.5%  Glimepiride 4mg: 4.1%  NT</p>	<p>Not applicable</p> <p>Not applicable</p>
<b>Vomiting</b>	969 (1)	<p><u>At 26 weeks</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 5-7%</p>	<p>Not applicable</p>

	26 weeks 2 years	Liraglutide 1.2mg: 5-7% Liraglutide 1.8mg: 5-7% Glimepiride 4mg: 1% NT	
		<u>At 2 years:</u> Liraglutide 0.6mg: 7.9% Liraglutide 1.2mg: 7.5% Liraglutide 1.8mg: 9.9% Glimepiride 4mg: 0.4% NT	Not applicable
<b>Severe hypoglycaemia</b>	969 (1) 26 weeks 2 years	<u>At 26 weeks</u> No events	Not applicable
		<u>At 2 years:</u> 1 event in liraglutide 1.2mg group	Not applicable

Table 70

In deze dubbelblinde RCT met open-label verlenging, werden 1091 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica, gerandomiseerd naar liraglutide (0,6 mg (n=242), 1,2 mg (n=241) of 1,8 mg (n=242)), glimepiride 4 mg (n=244), of placebo (n=121) voor 26 weken. Alle deelnemers werden ook behandeld met metformine 1g 2x/dag. Patiënten konden deelnemen in een open-label verlenging van 18 maanden.

De gemiddelde leeftijd was 57jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 8 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,4% en de gemiddelde BMI was 31 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Er was een grote uitval doorheen deze studie (19% tegen week 26 en 52% tegen jaar 2). Dit beperkt ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica, was het toevoegen van liraglutide (1,2 mg, of 1,8 mg) aan metformine 2000 mg/dag, na 26 weken, niet-inferior in vergelijking met het toevoegen van glimepiride 4 mg om HbA1c te doen dalen.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica, was het toevoegen van liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg, of 1,8 mg) aan metformine 2000 mg/dag, na 2 jaar, niet-inferior in vergelijking met het toevoegen van glimepiride 4 mg om HbA1c te doen dalen.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg, of 1,8 mg) bij metformine 2000 mg/dag, in vergelijking met het toevoegen van glimepiride 4 mg. Het gewicht in de liraglutide-groep was gedaald in vergelijking met de glimepiride-groep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale antidiabetica was er na 2 jaar een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg, of 1,8 mg) bij metformine 2000 mg/dag, in vergelijking met het toevoegen van glimepiride 4 mg. Het gewicht in de liraglutide-groep was gedaald in vergelijking met de glimepiride-groep (waarin het gewicht was toegenomen tegenover baseline).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd na 26 weken waargenomen bij 5% met liraglutide 0,6 mg, bij 10% met liraglutide 1,2 mg, bij 12% met liraglutide 1,8 mg en bij 3% met glimepiride 4 mg.

*GRADE: not applicable*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd na 2 jaar waargenomen bij 9% met liraglutide 0,6 mg, bij 13% met liraglutide 1,2 mg, bij 15% met liraglutide 1,8 mg en bij 6% met glimepiride 4 mg.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd na 26 weken gerapporteerd bij 10% van de deelnemers met liraglutide 0,6 mg, bij 8% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg, bij 15% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg en bij 4% van de deelnemers met glimepiride 4 mg.

Nausea werd na 26 weken gerapporteerd bij 11% van de deelnemers met liraglutide 0,6 mg, bij 16% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg, bij 19% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg. Nausea bij de deelnemers met glimepiride 4 mg werd niet gerapporteerd.

Braken werd na 26 weken gerapporteerd bij 5-7% van de deelnemers met liraglutide 0,6 mg, 1,2 mg en 1,8 mg en bij 1% van de deelnemers met glimepiride 4 mg.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd na 2 jaar gerapporteerd bij 13% van de deelnemers met liraglutide 0,6 mg, bij 11% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg, bij 17% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg en bij 6% van de deelnemers met glimepiride 4 mg.

Nausea werd na 2 jaar gerapporteerd bij 12% van de deelnemers met liraglutide 0,6 mg, bij 18% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg, bij 22% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg en bij 4% van de deelnemers met glimepiride 4 mg.

Braken werd na 2 jaar gerapporteerd bij 8% van de deelnemers met liraglutide 0,6 mg, bij 8% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg, bij 10% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg en bij 0% van de deelnemers met glimepiride 4 mg.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie tegen week 26.

Er was één incident van ernstige hypoglycemie in de liraglutide 1,2 mg-groep tegen jaar 2.

*GRADE: not applicable*



### 8.2.3 Liraglutide + metformine versus sitagliptine + metformine (+/- glimepiride intensificatie)

<b>Liraglutide + MET vs sitagliptin + MET (+/- glimepiride intensification)</b>			
Bibliography: Charbonnel 2013(66)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	653 (1) 26 weeks	<i>Per protocol analysis</i> sitagliptin vs liraglutide treatment difference: 0.1% (95%CI -0.1 to 0.2)  Oral strategy is non-inferior to injectable strategy  <i>No p-value reported</i> <i>“Glycemic efficacy results in the full analysis set population were consistent with those in the PP population (data not shown)”</i>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 open label, incomplete reporting of non-inferiority analysis Consistency: NA Directness: -1 exclusion of eGFR <60 mL/min Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	653 (1) 26 weeks	treatment difference:  <b>sitagliptin vs liraglutide: +2.3 kg (95%CI 1.8 to 2.9)</b> <b>=&gt; SS in favour of liraglutide</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 open label Consistency: ok Directness: -1 exclusion of eGFR <60 mL/min Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	653 (1) 26 weeks	sitagliptin: 8/326 (2%) liraglutide: 29/324 (9%) NT	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	653 (1) 26 weeks	sitagliptin: 7/326(2%) liraglutide: 35/324 (11%)  <b>-8.7 %(95%CI -12.7 to -5.1); p&lt;0.001=&gt; SS in favour of sitagliptin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 open label Consistency: ok Directness: -1 exclusion of eGFR <60 mL/min Imprecision: ok
<b>Nausea</b>	653 (1) 26 weeks	sitagliptin: 10/326(3%) liraglutide: 63/324 (19%)  <b>-16.4% (95%CI -21.3 to 11.8) p&lt;0.001=&gt;SS in favour of sitagliptin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 open label Consistency: ok Directness: -1 exclusion of eGFR <60 mL/min Imprecision: ok

<b>Vomiting</b>	653 (1) 26 weeks	sitagliptin: 6/326(2%) liraglutide: 21/324 (7%)  <b>-4.6% (95%CI -8.1 to -1.7) p&lt;0.05=&gt; SS in favour of sitagliptin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 open label Consistency: ok Directness: -1 exclusion of eGFR <60 mL/min Imprecision: ok
<b>Severe hypoglycaemia</b>	653 (1) 26 weeks	sitagliptin: 1/326 liraglutide: 1/324 NT	Not applicable

Table 71

In deze open-label RCT, werden 653 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met monotherapie met metformine, gerandomiseerd naar sitagliptine 100 mg of liraglutide 1,2 mg voor 26 weken. Na 12 weken kon medicatie worden opgedreven door gimepiride toe te voegen in de sitagliptinegroep, of door liraglutide op te titreren naar 1,8 mg.

De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,2% en de gemiddelde BMI was 33 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met een eGFR <60 mL/min/m<sup>2</sup> werden geëxcludeerd uit de studie.

Ons vertrouwen in de resultaten van deze studie wordt beperkt door het open-label design.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, was het toevoegen van sitagliptine, na 26 weken, niet-inferior in vergelijking met het toevoegen van liraglutide om HbA1c te doen dalen.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

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

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met sitagliptine.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd na 26 weken waargenomen bij 9% met liraglutide en bij 2% met sitagliptine.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd na 26 weken gerapporteerd bij 11% van de deelnemers met liraglutide en bij 2% van de deelnemers met sitagliptine. Het verschil was statistisch significant.

Nausea werd na 26 weken gerapporteerd bij 19% van de deelnemers met liraglutide en bij 3% van de deelnemers met sitagliptine. Het verschil was statistisch significant.

Braken werd na 26 weken gerapporteerd bij 7% van de deelnemers met liraglutide en bij 2% van de deelnemers met sitagliptine. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ernstige hypoglycemie na 26 weken zag men bij 1/324 met liraglutide en bij 1/326 met sitagliptine.

*GRADE: not applicable*

<b>Liraglutide + MET vs sitagliptin + MET</b>			
Bibliography: Pratley 2010(67, 68)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	665 (1) 26 weeks	<b>Lira 1.2 vs sita mean diff= -0.34%(95%CI -0.51, -0.16), SS</b> <b>Lira 1.8 vs sita mean diff= -0.60% (95%CI -0.77, -0.43), SS</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
	665 (1) 52 weeks	<b>Mean diff lira 1.2mg vs sita:-0.40% (95%CI -0.59, -.022), SS, p&lt;0.0001</b> <b>Mean diff lira 1.8mg vs sita:-0.63 95%CI (-0.81, -0.44), SS, p&lt;0.0001</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 open label, >20% drop-out + LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	665 (1) 26 weeks	<b>Lira 1.2 vs sita mean diff= -1.9 (95%CI -2.61,-1.18); SS</b> <b>Lira 1.8 vs sita mean diff= -2.42 (95%CI -3.14, -1.70), SS</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
	665 (1) 52 weeks	<b>Mean diff lira 1.2mg vs sita: -1.62kg (95%CI -2.43,-0.82), SS, p&lt;0.0001</b> <b>Mean diff lira 1.8mg vs sita: -2.53kg (95%CI -3.33, -1.72), SS, p&lt;0.0001</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 open label, >20% drop-out + LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	665 (1) 26 weeks	Lira 1.2mg: 14/221 (6%) Lira 1.8mg: 15/218 (7%) Sita 100mg: 4/219 (2%) NT	Not applicable
	665 (1) 52 weeks	Lira 1.2mg: 5/221 (9%) Lira 1.8mg: 10/218 (12%) Sita 100mg: 3/219 (3%) NT	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	665 (1) 26 weeks	Lira 1.2mg: 16/221 (7%) Lira 1.8mg: 25/218 (11%) Sita 100mg: 10/219 (5%) NT	Not applicable
	665 (1) 52 weeks	Lira 1.2mg:20/221 (9%) Lira 1.8mg: 27/218 (12%) Sita 100mg: 14/219 (6%) NT	Not applicable
<b>Nausea</b>	665 (1) 26 weeks	Lira 1.2mg: 46/221 (21%) Lira 1.8mg: 59/218 (27%) Sita 100mg: 10/219 (5%) NT	Not applicable
	665 (1) 52 weeks	Lira 1.2mg: 48/221 (22%) Lira 1.8mg: 60/218 (28%) Sita 100mg: 12/219 (6%) NT	Not applicable

<b>Vomiting</b>	665 (1) 26 weeks	Lira 1.2mg: 17/221 (8%) Lira 1.8mg: 21/218 (10%) Sita 100mg: 9/219 (4%) NT	Not applicable
	665 (1) 52 weeks	Lira 1.2mg: 18/221 (8%) Lira 1.8mg: 23/218 (11%) Sita 100mg: 11/219 (5%) NT	Not applicable
<b>Severe hypoglycaemia</b>	665 (1) 26 weeks	Lira 1.2 n=1/221 NT	Not applicable
	665 (1) 52 weeks	Lira 1.2 n=1/221 NT No new events	Not applicable

Table 72

Pratley:

In deze open-label RCT, werden 665 patiënten met type 2-diabetes, onvoldoende gecontroleerd met monotherapie met metformine, gerandomiseerd naar sitagliptine 100 mg of liraglutide 1,2 mg of 1,8 mg voor 26 weken, gevolgd door een verlenging van 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 55, de gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,5% en de gemiddelde BMI was 32-33 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Ons vertrouwen in de resultaten van deze studie wordt beperkt door het open-label design. Er was een grote uitval doorheen de studie (25% tegen week 52).

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, leidde het toevoegen van liraglutide 1,2 mg of 1,8 mg na 26 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, leidde het toevoegen van liraglutide 1,2 mg of 1,8 mg na 52 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide 1,2 mg of 1,8 mg, in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met sitagliptine.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was er na 52 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide 1,2 mg of 1,8 mg, in vergelijking met het toevoegen van sitagliptine

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met sitagliptine.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd na 26 weken waargenomen bij 6% met liraglutide 1,2 mg, bij 7% met liraglutide 1,8 mg, en bij 2% met sitagliptine.

*GRADE: not applicable*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd na 52 weken waargenomen bij 9% met liraglutide 1,2 mg, bij 12% met liraglutide 1,8 mg, en bij 3% met sitagliptine.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd na 26 weken gerapporteerd bij 7% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg, bij 11% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg en bij 5% van de deelnemers met sitagliptine.

Nausea werd na 26 weken gerapporteerd bij 21% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg, bij 27% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg en bij 5% van de deelnemers met sitagliptine.

Braken werd na 26 weken gerapporteerd bij 8% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg, bij 10% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg en bij 4% van de deelnemers met sitagliptine.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd na 52 weken gerapporteerd bij 9% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg, bij 12% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg en bij 6% van de deelnemers met sitagliptine.

Nausea werd na 52 weken gerapporteerd bij 22% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg, bij 28% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg en bij 6% van de deelnemers met sitagliptine.

Braken werd na 52 weken gerapporteerd bij 8% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg, bij 11% van de deelnemers met liraglutide 1,8 mg en bij 5% van de deelnemers met sitagliptine.

*GRADE: not applicable*

Ernstige hypoglycemie na 26 weken zag men bij 1/221 met liraglutide 1,2 mg. Er waren geen nieuwe incidenten na 52 weken.

*GRADE: not applicable*

## 8.2.4 Lixisenatide + metformine versus liraglutide + metformine

<b>Lixisenatide + metformin vs liraglutide + metformin for patients with type II diabetes not achieving adequate glycemic control</b>			
Bibliography: Nauck 2016 (69)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	404 (1) 26 weeks	Liraglutide: -1.8% Lixisenatide: -1.2%  Mean difference: -0.6% (95% CI: -0.8; -0.4)  <b>p&lt;0.0001</b>  <b>SS in favour of liraglutide</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 open label Consistency: N/A Directness: ok Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	404 (1) 26 weeks	Liraglutide: -4.3 kg Lixisenatide: -3.7 kg  Difference: -0.6 kg (95% CI: -1.6 ; 0.4)  p = 0.23 NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 open label Consistency: N/A Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	404 (1) 26 weeks	Lira: 6.4% (13 patients) Lixi: 7.4% (15 patients)	NA
<b>Diarrhea</b>	404 (1) 26 weeks	Lira: 12.4% Lixi: 9.9%	NA
<b>Nausea</b>	404 (1) 26 weeks	Lira: 21.8% Lixi: 21.8%	NA
<b>Vomiting</b>	404 (1) 26 weeks	Lira: 6.9% Lixi: 8.9%	NA
<b>Severe hypoglycaemia</b>	404 (1) 26 weeks	Lira: 0 Lixi: 0	NA:

Table 73

In deze open-label RCT, werden 404 patiënten met type 2-diabetes, die onvoldoende gecontroleerd was met metformine (tenminste 1g/dag), gerandomiseerd naar lixisenatide of liraglutide voor 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 56, de gemiddelde duur van de diabetes 6,4 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,4% en de gemiddelde BMI was 34,7 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden geëxcludeerd uit de studie.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met minstens 1 g metformine/dag, leidde het toevoegen van liraglutide na 26 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van lixisenatide.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met minstens 1 g metformine/dag was er na 26 weken **geen** statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide in vergelijking met het toevoegen van lixisenatide.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 11,9% met liraglutide en bij 19,8% met lixisenatide.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*



## 8.2.5 Dulaglutide + metformine versus liraglutide + metformine

Zie dulaglutide 5.2.3

## 8.3 Combinatietherapie met SU

### 8.3.1 Liraglutide + SU versus placebo + SU

<b>Liraglutide + SU vs. placebo + SU</b>			
Bibliography: Marre 2009(70)LEAD-1 SU			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	809 (1) 26 weeks	<b>Treatment difference:</b> <b>Lira 0.6 mg vs pla: -0.8% (95%CI -1.1 to -0.6)</b> <b>Lira 1.2 mg vs pla: -1.3% (95%CI -1.5 to -1.1)</b> <b>Lira 1.8 mg vs pla: -1.4% (95%CI -1.6 to -1.1)</b> <b>Lira (all doses) vs pla</b> <b>p&lt;0.0001=&gt; SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:-1 unclear rando, unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	809 (1) 26 weeks	Lira 0.6 mg: +0.7 kg Lira 1.2 mg: +0.3 kg Lira 1.8 mg: -0.2 kg Placebo: -0.1 kg  Unclear/discrepant reporting of results of statistical testing (in text: "no significant differences compared with placebo"; in figure 6: all were p<0.05 compared with placebo)	Not applicable
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	809 (1) 26 weeks	Lira 0.6 mg: 2% Lira 1.2 mg: 5% Lira 1.8 mg: 4% Placebo: 5% NT	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	809 (1) 26 weeks	Lira 0.6 mg: NR Lira 1.2 mg: 7.9% Lira 1.8 mg: NR Placebo: NR NT	Not applicable
<b>Nausea</b>	809 (1) 26 weeks	Lira 0.6 mg: 10.5% Lira 1.2 mg: NR Lira 1.8 mg: NR Placebo: 1.8% NT	Not applicable
<b>Vomiting</b>	809 (1) 26 weeks	Lira 0.6 mg: NR Lira 1.2 mg: 4.4% Lira 1.8 mg: NR Placebo: NR NT	Not applicable

<b>Severe hypoglycaemia</b>	809 (1) 26 weeks	Lira 0.6 mg: 0/233 Lira 1.2 mg: 0/228 Lira 1.8 mg: 1/234 Placebo: 0/114 NT	Not applicable
-----------------------------	------------------------	--	----------------

Table 74

In deze dubbelblinde RCT, werden 809 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met glimepiride 2-4 mg/dag, gerandomiseerd naar liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg) of placebo voor 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 56, de gemiddelde duur van de diabetes 7 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,5% en de gemiddelde BMI was 30 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met glimepiride 2-4 mg, leidde het toevoegen van liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg) na 26 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo (welke gestegen was tegenover baseline).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Gewichtsverlies tegenover baseline werd gerapporteerd, maar het rapporteren van de statistische test was onduidelijk. Hierdoor kon GRADE niet worden toegepast.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met glimepiride 2-4 mg, was de verandering van het lichaamsgewicht tegenover baseline op 26 weken -0,2 kg tot + 0,7 kg met het toevoegen van liraglutide, in vergelijking met -0,1 kg met het toevoegen van placebo.

*GRADE: Not applicable*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 2 tot 5% met liraglutide en bij 5% met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 8% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg. Diarree bij de deelnemers met placebo of met andere dosissen van liraglutide werden niet gerapporteerd. Nausea werd gerapporteerd bij 11% van de deelnemers met liraglutide 0,6 mg en bij 2% van de deelnemers met placebo. Nausea bij de deelnemers met andere dosissen van liraglutide werden niet gerapporteerd.

Braken werd gerapporteerd bij 4% van de deelnemers met liraglutide 1,2 mg. Braken bij de deelnemers met placebo of met andere dosissen van liraglutide werden niet gerapporteerd.

*GRADE: not applicable*

Ernstige hypoglycemie zag men bij 1/234 met liraglutide 1,8 mg. Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie in de andere groepen.

*GRADE: not applicable*

## 8.4 Combinatietherapie met metformine +/- SU

### 8.4.1 Liraglutide + metformine + glimepiride versus placebo + metformine + glimepiride

<b>Liraglutide + metformin + glimepiride vs placebo+ metformin + glimepiride</b>			
Bibliography: Russell-Jones 2009(71)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	344 (1) 26 weeks	<b>Treatment difference: Liraglutide vs pla: -1.09% (95%CI -1.28 to -0.9) p&lt;0.0001; SS in favour of liraglutide</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	344 (1) 26 weeks	<b>Treatment difference: Liraglutide vs pla: -1.39kg (95%CI -2.10 to -0.69) ; p=0.0001; SS in favour of liraglutide</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	344 (1) 26 weeks	Liraglutide: 4% Pla: 0.8% NT	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	344 (1) 26 weeks	Liraglutide: 10% Pla: 5% <b>p &lt; 0.0001 =&gt; SS in favour of placebo</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Nausea</b>	344 (1) 26 weeks	Liraglutide: 14% Pla: 4% <b>p &lt; 0.0001 =&gt; SS in favour of placebo</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Vomiting</b>	344 (1) 26 weeks	Liraglutide: 7% Pla: 4% <b>p = 0.0005 =&gt; SS in favour of placebo</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Severe hypoglycaemia</b>	344 (1) 26 weeks	Liraglutide: 2% Pla: 0 events NT	Not applicable:

Table 75

In deze open-label RCT, werden 581 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine 2000 mg/dag + glimepiride 4 mg/dag, gerandomiseerd naar liraglutide 1,8 mg mg (n=230), insuline glargine (dosistitratie: nuchtere plasmagluucose <100 mg/dL) (n=232), of placebo (n=114) voor 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,3% en de gemiddelde BMI was 30 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine 2000 mg/dag+ glimepiride 4 mg/dag, leidde het toevoegen van liraglutide 1,8 mg na 26 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine 2000 mg/dag+ glimepiride 4 mg/dag was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide, in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 4% met liraglutide en bij <1% met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 10% van de deelnemers met liraglutide en bij 5% van de deelnemers met placebo. Het verschil was statistisch significant.

Nausea werd gerapporteerd bij 14% van de deelnemers met liraglutide en bij 4% van de deelnemers met placebo. Het verschil was statistisch significant.

Braken werd gerapporteerd bij 7% van de deelnemers met liraglutide en bij 4% van de deelnemers met placebo. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Ernstige hypoglycemie zag men bij 2% van de deelnemers met liraglutide. Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie met placebo.

*GRADE: not applicable*

## 8.4.2 Liraglutide + metformine + glimepiride versus insuline glargine + metformine + glimepiride

<b>Liraglutide + metformin + glimepiride vs insulin glargine + metformin + glimepiride</b>			
Bibliography: Russell-Jones 2009(71) LEAD-5			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	462 (1) 26 weeks	<b>Treatment difference: Liraglutide vs insulin: -0.24% (95%CI -0.39 to -0.08) p =0.0015; SS in favour of liraglutide</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (open label) Consistency: -1; other study (see 8.4.3) shows SS effect in favour of insulin glargine, possibly due to difference in titration protocol Directness: ok Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	462 (1) 26 weeks	<b>Treatment difference: Liraglutide vs insulin: -3.43kg (95%CI -4.00 to -2.86); p&lt;0.0001; SS in favour of liraglutide</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	462 (1) 26 weeks	Liraglutide: 4% Insulin: 2% NT	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	462 (1) 26 weeks	Liraglutide: 10% Insulin: 1% <b>p &lt; 0.0001 for difference between treatments =&gt; SS in favour of insulin</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: Ok
<b>Nausea</b>	462 (1) 26 weeks	Liraglutide: 14% Insulin: 1% <b>p &lt; 0.0001 for difference between treatments =&gt; SS in favour of insulin</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: Ok
<b>Vomiting</b>	462 (1) 26 weeks	Liraglutide: 7% Insulin: 0.4% <b>p = 0.0005 for difference between treatments =&gt; SS in favour of insulin</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: Ok
<b>Severe hypoglycaemia</b>	462 (1) 26 weeks	Liraglutide: 2% Insulin: 0 events NT	Not applicable:

Table 76

In deze open-label RCT, werden 581 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine 2000 mg/dag + glimepiride 4 mg/dag, gerandomiseerd naar liraglutide 1,8 mg mg (n=230), insuline glargine (dosistitratie: nuchtere plasmagluucose <100 mg/dL) (n=232), of placebo (n=114) voor 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,3% en de gemiddelde BMI was 30 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het open-label design van de studie.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine 2000 mg/dag+ glimepiride 4 mg/dag, leidde het toevoegen van liraglutide 1,8 mg na 26 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine 2000 mg/dag+ glimepiride 4 mg/dag was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide 1,8 mg, in vergelijking met het toevoegen van insuline glargine. Het gewicht in de liraglutide-groep was gedaald in vergelijking met de insuline glargine-groep (waarin het gewicht was gestegen tegenover baseline).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 4% met liraglutide en bij 2% met insuline glargine.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 10% van de deelnemers met liraglutide en bij 1% van de deelnemers met insuline glargine. Het verschil was statistisch significant.

Nausea werd gerapporteerd bij 14% van de deelnemers met liraglutide en bij 1% van de deelnemers met insuline glargine. Het verschil was statistisch significant.

Braken werd gerapporteerd bij 7% van de deelnemers met liraglutide en bij <1% van de deelnemers met insuline glargine. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ernstige hypoglycemie zag men bij 2% van de deelnemers met liraglutide en bij 0% van de deelnemers met insuline glargine.

*GRADE: not applicable*



### 8.4.3 Liraglutide + MET+/-SU versus insuline glargine + MET+/-SU

Liraglutide + MET +/- SU vs insuline glargine +/- SU			
Bibliography: D'Alessio 2015(72) EAGLE			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	978 (1) 24 w	<b>Mean difference: MD -0.15 %(95%CI -0.28 to -0.02)</b>  <b>p=0.019 SS in favour of insulin glargine</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ LOW</b> Study quality: -1 open label, unclear randomization and allocation concealment Consistency: -1; other study SS in favour of liraglutide (see 8.4.2), possibly due to differences in titration protocol Directness: ok Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	978 (1) 24 w	<b>MD 4.9kg (95%CI 4.41 to 5.37)</b>  <b>p&lt;0.001 SS in favour of liraglutide</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1 open label, unclear randomization and allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	978 (1) 24 w	<b>Insulin: 1.2% Liraglutide: 7.1%</b>  <b>P&lt;0.0001 SS in favour of insulin glargine</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1 open label, unclear randomization and allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Diarrhea</b>	978 (1) 24 w	Insulin: 3.7% Liraglutide: 12.9%  <b>P&lt;0.0001 SS in favour of insulin glargine</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1 open label, unclear randomization and allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Nausea</b>	978 (1) 24 w	Insulin: 2.7% Liraglutide: 30.4%  <b>P&lt;0.0001 SS in favour of insulin glargine</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1 open label, unclear randomization and allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Vomiting</b>	978 (1) 24 w	Insulin: 1.7% Liraglutide: 9.6%  <b>P&lt;0.0001 SS in favour of insulin glargine</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1 open label, unclear randomization and allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Severe hypoglycaemia</b>	978 (1) 24 w	Insulin: 0/484 Liraglutide: 2/481 (0.4%)  NT	Not applicable

Table 77

In deze open-label RCT, werden 978 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine +/- sulfonylurea, gerandomiseerd naar insuline glargine (getitreerd tot een nuchtere plasmagluucose van 4,0 – 5,5 mmol/L) of liraglutide 1,8 mg voor 24 weken.

De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes 9 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 9,0% en de gemiddelde BMI was 32 kg/m<sup>2</sup>. Slechts 4% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden geëxcludeerd uit de studie.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine +/- sulfonylurea, leidde het toevoegen van insuline glargine na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van liraglutide.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine +/- sulfonylurea was er na 24 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van insuline glargine, in vergelijking met het toevoegen van liraglutide.

Het gewicht in de liraglutide-groep was gedaald in vergelijking met de insuline glargine-groep (waarin het gewicht was gestegen tegenover baseline).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 7,2% met liraglutide en bij 1,2% met insuline glargine. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Diarree werd gerapporteerd bij 12,9% van de deelnemers met liraglutide en bij 3,7% van de deelnemers met insuline glargine. Het verschil was statistisch significant.

Nausea werd gerapporteerd bij 30,4% van de deelnemers met liraglutide en bij 3,7% van de deelnemers met insuline glargine. Het verschil was statistisch significant.

Braken werd gerapporteerd bij 9,6% van de deelnemers met liraglutide en bij 1,7% van de deelnemers met insuline glargine. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ernstige hypoglycemie zag men bij 0% van de deelnemers met liraglutide en bij 0.4% van de deelnemers met insuline glargine.

*GRADE: not applicable*

#### **8.4.4 Exenatide twee maal per dag + metformine +/- SU versus liraglutide + metformine +/- SU**

Zie exenatide 2x/d 6.4.2

## 8.5 Combinatietherapie met OAD

### 8.5.1 Liraglutide +/- OAD versus placebo +/- OAD (doel = gewichtsverlies)

Liraglutide +/- OAD vs placebo +/- OAD (aim= weight loss)			
Bibliography: Davies 2015(73) SCALE			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline	422 (1) 56 weeks	Lira 1.8 mg vs pla Treatment difference: <b>-0.74 (95%CI -0.91 to -0.57)</b> <b>p&lt;0.001 =&gt; SS in favour of liraglutide</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear randomization, >20% drop-out and LOCF) Consistency: NA Directness: -1 different background treatments Imprecision: ok
Body weight change from baseline (PO)	422 (1) 56 weeks	Lira 1.8 mg vs pla Treatment difference: <b>-2.7 kg (95%CI -4.0 to -1.4)</b> <b>p&lt;0.001=&gt; SS in favour of liraglutide</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear randomization, >20% drop-out) Consistency: NA Directness: -1 different background treatments Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	422 (1) 56 weeks	Lira 1.8 mg: 9% Placebo: 3% NT	Not applicable
Diarrhea	422 (1) 56 weeks	Lira 1.8 mg: 18% Placebo: 13 % NT	Not applicable
Nausea	422 (1) 56 weeks	Lira 1.8 mg: 31% Placebo: 14% NT	Not applicable
Vomiting	422 (1) 56 weeks	Lira 1.8 mg: 10% Placebo: 6% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	422 (1) 56 weeks	Lira 1.8 mg: 3/211 (1%) Placebo: 0/212 (0%) NT	Not applicable

Table 78

In deze dubbelblinde RCT, werden 846 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met orale antidiabetica (metformine, SU, pioglitazon, mono-, bi- of tritherapie), gerandomiseerd naar liraglutide 3,0 mg/dag (n=422), 1,8 mg/dag (n=210), of placebo (n=212) voor 56 weken. Het primaire eindpunt in deze studie was gewichtsverlies.

De gemiddelde leeftijd was 55, de gemiddelde duur van de diabetes 7 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 7,9% en de gemiddelde BMI was 37 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie

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

Er was een grote uitval doorheen deze studie (26%). Dit beperkt ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met OAD, leidde het toevoegen van liraglutide 1,8 mg na 56 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met OAD was er na 56 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide 1,8 mg, in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 9% met liraglutide en bij 3% met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 18% van de deelnemers met liraglutide en bij 13% van de deelnemers met placebo.

Nausea werd gerapporteerd bij 31% van de deelnemers met liraglutide en bij 14% van de deelnemers met placebo.

Braken werd gerapporteerd bij 10% van de deelnemers met liraglutide en bij 6% van de deelnemers met placebo.

*GRADE: not applicable*

Ernstige hypoglycemie zag men bij 1% van de deelnemers met liraglutide en bij 0% van de deelnemers met placebo.

*GRADE: not applicable*

## 8.5.2 Liraglutide + OAD versus placebo + OAD bij patiënten met matige nierinsufficiëntie

<b>Liraglutide + antidiabetic medication vs placebo + antidiabetic medication in patients with moderate renal impairment</b>			
Bibliography: Davies 2016 (74)LIRA-RENAL			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	279 (1) 26 weeks	<b>Lira vs pla</b> <b>Treatment difference:</b> <b>-0.66% (95%CI -0.90 to -0.43)</b> <b>p&lt;0.0001 =&gt; SS in favour of liraglutide</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 drop-out 25%, reasons not described Consistency: NA Directness: -1 different background medications Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	279 (1) 26 weeks	<b>Lira vs pla</b> <b>Treatment difference:</b> <b>-1.32 kg (95%CI -2.24 to -0.40)</b> <b>P=0.0052 =&gt; SS in favour of liraglutide</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 drop-out 25%, reasons not described Consistency: NA Directness: -1 different background medications Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	279 (1) 26 weeks	Lira: 14% Pla: 3% NT	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	279 (1) 26 weeks	Lira: 7% Pla: 3% NT	Not applicable
<b>Nausea</b>	279 (1) 26 weeks	Lira: 21% Pla: 4% NT	Not applicable
<b>Vomiting</b>	279 (1) 26 weeks	Lira: 12% Pla: 2% NT	Not applicable
<b>Severe hypoglycaemia</b>	279 (1) 26 weeks	Lira: 1/140 (1%) Pla: 0/137 (0%) NT	Not applicable

Table 79

In deze dubbelblinde RCT, werden 279 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was door antidiabetica (monotherapie of combinaties van metformine, SU, pioglitazon en insuline), gerandomiseerd naar liraglutide 1,8 mg of placebo voor 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 67, de gemiddelde duur van de diabetes 15 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8% en de gemiddelde BMI was 34 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. 100% van de deelnemers hadden nierinsufficiëntie; 43% had chronische nierinsufficiëntie in stadium 3B (eGFR 30-45 mL/min/7,73 m<sup>2</sup>).

Er was een grote uitval doorheen deze studie (25%). Alhoewel de uitval gelijkaardig was in beide groepen, werden de redenen voor de uitval niet gerapporteerd. Dit beperkt ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen.

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

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met antidiabetica, leidde het toevoegen van liraglutide 1,8 mg na 26 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

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

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 14% met liraglutide en bij 3% met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 7% van de deelnemers met liraglutide en bij 3% van de deelnemers met placebo.

Nausea werd gerapporteerd bij 21% van de deelnemers met liraglutide en bij 4% van de deelnemers met placebo.

Braken werd gerapporteerd bij 12% van de deelnemers met liraglutide en bij 2% van de deelnemers met placebo.

*GRADE: not applicable*

Ernstige hypoglycemie zag men bij 1% van de deelnemers met liraglutide en bij 0% van de deelnemers met placebo.

*GRADE: not applicable*

### **8.5.3 Exenatide eenmaal per week + OAD versus liraglutide eenmaal daags + OAD**

Zie exenatide 1x/w 7.3.2



## 8.6 Combinatietherapie met insuline

### 8.6.1 Liraglutide + basale insuline- analogen +/- metformine versus placebo + basale insuline-analogen +/- metformine

<b>Liraglutide + basal insulin analogues +/- metformin vs placebo + basal insulin analogues +/- metformin</b>			
Bibliography: Ahmann 2015(75)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	451 (1) 26 w	<b>Treatment difference:</b> <b>-1.2 % (95%CI -1.4 to -1.0)</b>  <b>p&lt;0.0001</b> <b>SS in favour of liraglutide</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	451 (1) 26 w	<b>Treatment difference:</b> <b>-3.1 kg (95%CI -3.9 to -2.4)</b>  <b>p&lt;0.0001</b> <b>SS in favour of liraglutide</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	/	NR	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	451 (1) 26 w	Liraglutide: 11% Placebo: 5% NT	Not applicable
<b>Nausea</b>	451 (1) 26 w	Liraglutide: 22% Placebo: 3% NT	Not applicable
<b>Vomiting</b>	451 (1) 26 w	Liraglutide: 9% Placebo: 1% NT	Not applicable
<b>Severe hypoglycaemia</b>		No events	Not applicable

Table 80

In deze dubbelblinde RCT, werden 451 patiënten met type 2- diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met een basaal insuline-analoog (insuline glargine of detemir  $\geq 20U/dag$ ), met of zonder metformine  $\geq 1500$  mg/dag, gerandomiseerd naar liraglutide 1,8 mg of placebo voor 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 58, de gemiddelde duur van de diabetes 12 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,3% en de gemiddelde BMI was  $32 \text{ kg/m}^2$ . Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met een eGFR  $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  werden geëxcludeerd uit de studie.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met een basaal insuline-analoog, met of zonder metformine, leidde het toevoegen van liraglutide 1,8 mg na 26 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met een basaal insuline-analoog, met of zonder metformine, was er na 26 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide 1,8 mg, in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd niet gerapporteerd.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 11% van de deelnemers met liraglutide en bij 5% van de deelnemers met placebo.

Nausea werd gerapporteerd bij 22% van de deelnemers met liraglutide en bij 3% van de deelnemers met placebo.

Braken werd gerapporteerd bij 9% van de deelnemers met liraglutide en bij 1% van de deelnemers met placebo.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

## 8.6.2 Liraglutide + insuline meermaals daags versus placebo + insuline meermaals daags

<b>Liraglutide + multiple daily insulin vs placebo + multiple daily insulin</b>			
Bibliography: Lind 2015(76) MDI Liraglutide trial			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	124 (1) 24 w	Treatment difference:  <b>-1.1% (95%CI -1.5 to -0.8);</b>  <b>p&lt;0.001</b> <b>SS in favour of liraglutide</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1; small, specific population, short duration Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	124 (1) 24 w	Treatment difference:  <b>-3.8 kg(95%CI -4.9 to -2.8)</b>  <b>p&lt;0.001</b> <b>SS in favour of liraglutide</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1; small, specific population, short duration Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	/	NR	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	124 (1) 24 w	Lira: 8% Placebo: 5% NT	Not applicable
<b>Nausea</b>	124 (1) 24 w	Lira: 33% Placebo: 2% NT	Not applicable
<b>Vomiting</b>	/	NR	Not applicable
<b>Severe hypoglycaemia</b>	124 (1) 24 w	No events	Not applicable

Table 81

In deze dubbelblinde RCT, werden 124 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met meerdere dagelijkse insuline-injecties, gerandomiseerd naar liraglutide 1,8 mg of placebo voor 24 weken.

De gemiddelde leeftijd was 64, de gemiddelde duur van de diabetes 17 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 9% en de gemiddelde BMI was 34 kg/m<sup>2</sup>. 13% van de deelnemers had een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met meerdere dagelijkse insuline-injecties, leidde het toevoegen van liraglutide na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met meerdere dagelijkse insuline-injecties was er na 24 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide, in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd niet gerapporteerd.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 8% van de deelnemers met liraglutide en bij 5% van de deelnemers met placebo.

Nausea werd gerapporteerd bij 33% van de deelnemers met liraglutide en bij 2% van de deelnemers met placebo.

Braken werd niet gerapporteerd.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

## 8.7 Liraglutide versus placebo (bovenop een standaardbehandeling): harde eindpunten

Liraglutide 1.8mg/d + standard antidiabetic treatment versus placebo + standard antidiabetic treatment in patients with cardiovascular disease or high cardiovascular risk			
Bibliography: Marso 2016 LEADER(77)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Composite (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction (including silent MI), nonfatal stroke) (PO)	9340 (1) median 3.8y	lira: 13.0% pla: 14.9% <b>HR 0.87 (95%CI 0.78 to 0.97)</b> <b>p&lt;0.001 for non-inferiority</b> <b>p=0.01 for superiority</b>  <i>'The number of patients who would need to be treated to prevent one event in 3 years was 66'</i>  <i>NNT/3 years=67 (95% CI 39 to 285)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:ok Consistency:NA Directness:-1 very specific population, HbA1c and AD treatment differed between groups Imprecision: ok, but see note
Death from any cause	9340 (1) median 3.8y	lira:8.2% pla:9.6% <b>HR: 0.85 (95% CI 0.74 to 0.97)</b> <b>P = 0.02</b>  <i>'The number of patients who would need to be treated to prevent one death from any cause in 3 years is 98'</i>  <i>NNT/3 years = 89 (95%CI 51 to 444)</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:ok Consistency:NA Directness:-1 very specific population, HbA1c and treatment differed between groups Imprecision: ok but upper boundry of CI includes no effect.
Death from cardiovascular causes	9340 (1) median 3.8y	lira:4.7% pla:6.0% <b>HR: 0.78 (95% CI, 0.66 to 0.93)</b> <b>P = 0.007</b>  <i>NNT/3 years = 95 (95%CI 61 to 298)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:ok Consistency:NA Directness:-1 very specific population, HbA1c and treatment differed between groups Imprecision: ok but upper boundry of CI includes no effect.
Total myocardial infarction	9340 (1) median 3.8y	lira : 6.3% pla : 7.3% <b>HR : 0.86 (95% CI 0.73–1.00)</b> <b>p= 0.046</b>  <i>NNT/3 years = 125 (95%CI 65 to ∞)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:ok Consistency: NA Directness:-1 very specific population, HbA1c and treatment differed between groups Imprecision: ok but upper boundry of CI includes no effect.
Hospitalization for heart failure	9340 (1) median 3.8y	lira : 4.7% pla : 5.3% <b>HR : 0.87 (95% CI 0.73–1.05)</b> <b>NS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:ok Consistency:NA Directness:-1 very specific population, HbA1c and treatment differed between groups

			Imprecision: ok but upper boundry of CI includes no effect.
<b>Microvascular events (composite of retinal and renal)</b>	9340 (1) median 3.8y	lira : 7.6% pla : 8.9% HR : 0.84 (95% CI 0.73–0.97) p = 0.02  <i>NNT/3 years = 91 (95%CI 54 to 483)*</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 definition of outcome Consistency:NA Directness:-1 very specific population, HbA1c and additional treatment differed between groups Imprecision: ok but upper boundry of CI includes no effect.
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	9340 (1) median 3.8y	mean difference -0.40% (95%CI -0.45 to -0.34) SS in favour of liraglutide	not applied, see below
<b>Body weight change from baseline</b>	9340 (1) median 3.8y	mean difference -2.3 kg (95% CI 1.9 to 0.5) SS lower with liraglutide	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality:ok Consistency: NA Directness:-1 additional antidiabetic treatment different between groups Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	9340 (1) median 3.8y	lira:9.5% pla:7.3% p<0.001	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness:-1 additional treatment different between groups Imprecision: ok
<b>Diarrhea leading to discontinuation of trial</b>	9340 (1) median 3.8y	lira:0.6% pla:0.1% p<0.001	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness:-1 additional treatment different between groups Imprecision:ok
<b>Nausea leading to discontinuation of trial</b>	9340 (1) median 3.8y	lira:1.6% pla:0.4% p<0.001	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness:-1 additional antidiabetic treatment different between groups Imprecision: ok
<b>Vomiting leading to discontinuation of trial</b>	9340 (1) median 3.8y	lira:0.7% pla<0.1% p<0.001	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness:-1 additional antidiabetic treatment different between groups Imprecision: ok
<b>Severe hypoglycaemia</b>	9340 (1) median 3.8y	lira:2.4% pla:3.3% p:0.02	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness:-1 additional antidiabetic treatment different between groups Imprecision: ok

Table 82

*\* NNT calculations by the literature group, based on hazard ratio and event rate per 100 person-years. This is an approximation, because we have insufficient data to perform a correct NNT assessment based on actual survival at any given timepoint.*

In deze dubbelblinde, niet-inferioriteits-RCT, werden 9340 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met OAD en/of insuline, gerandomiseerd naar liraglutide of placebo gedurende een mediaan van 3,8 jaar. Deze patiënten hadden een hoog cardiovasculair (CV) risico (vastgestelde CV ziekte indien  $\geq 50$ j of  $\geq 1$  CV risicofactor indien  $\geq 60$ j).

De gemiddelde leeftijd was 64 jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 12,8 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,7% en de gemiddelde BMI was 32,5 kg/m<sup>2</sup>. 31% van de deelnemers hadden een myocardinfarct in de voorgeschiedenis, 81% hadden een voorgeschiedenis van CV ziekte en 25% had chronische nierinsufficiëntie stadium 3 of hoger.

Bij aanvang nam 76% van de patiënten metformine (+/- andere antidiabetica) en 44% insuline (+/- andere antidiabetica).

Deze studie was ontworpen (volgens vereisten van het FDA) om te kunnen bewijzen dat het geneesmiddel liraglutide geen toename van cardiovasculair overlijden veroorzaakt bij type 2-diabetes. Omwille hiervan moesten alle andere parameters in de interventie- en de controlegroep (als belangrijkste: de glycemiecontrole en dus HbA1c) gelijkend zijn. Daarom konden in zowel de liraglutidegroep als in de placebogroep andere antidiabetica worden toegevoegd om de gewenste HbA1c te bereiken (doel  $\leq 7\%$  of geïndividualiseerd). Jammer genoeg is dit moeilijk te verwezenlijken.

- In de liraglutidegroep daalde het gemiddelde **HbA1c** van ongeveer 8.7% tot ongeveer 7.2% na 3 maanden. Hierna steeg het gemiddelde HbA1c traag doorheen de tijd, om na 36 maanden op 7.6% te eindigen (resultaten afgeleid uit grafiek). In de placebogroep daarentegen, daalde het HbA1c van 8.7% bij het begin van de studie traag tot ongeveer 8% na 36 maanden (resultaten afgeleid uit grafiek). Op het vooraf bepaalde tijdstip van 36 maanden was de HbA1c in de liraglutidegroep lager dan in de placebogroep (gemiddeld verschil -0.40%; 95% CI -0.45 tot -0.34). De patiënten in de placebogroep bereikten dus niet hetzelfde niveau van glycemiecontrole als de patiënten in de liraglutidegroep.

- In de placebogroep waren er meer patiënten die een (nieuwe vorm van) insuline aan hun behandeling toevoegden dan in de liraglutidegroep (43% in de placebogroep tegenover 29% in de liraglutidegroep). Orale antidiabetica werden ook vaker gestart in de placebogroep (3% meer SU, ongeveer 1% meer van elk ander oraal antidiabeticum).

De resultaten van deze studie zijn moeilijk te interpreteren.

- Ten eerste lijken we zeker te kunnen stellen **dat liraglutide geen verhoogd cardiovasculair risico veroorzaakt.**

- In verband met het verlagen van het cardiovasculair risico tegenover placebo:

Het is onduidelijk of het voordeel dat we zien in de liraglutidegroep kan toegeschreven worden aan een gunstig, beschermend effect van liraglutide, of dat dit voordeel veroorzaakt wordt (of gedeeltelijk veroorzaakt wordt) doordat in de placebogroep andere antidiabetica werden gebruikt die mogelijk het cardiovasculaire risico in deze groep deden stijgen, of dat dit voordeel moet toegeschreven worden aan de betere glycemiecontrole en het lagere gewicht die werden bereikt met liraglutide.

Omwillen van deze factoren is het niet mogelijk uit deze specifieke studie te concluderen dat liraglutide op zich cardioprotectief is.

- Dit was een populatie met een zeer hoog cardiovasculair risico. Het is onduidelijk of deze resultaten toepasbaar zijn op een bredere populatie met een lager cardiovasculair risico. Het is waarschijnlijk, of het kan worden verondersteld, dat deze effecten minder uitgesproken zullen zijn in een populatie met lager risico.

-Liraglutide werd toegevoegd aan de bestaande antidiabetica (waarvan 44% insuline). We hebben onvoldoende informatie om te bepalen wat het voordeel zou zijn van het toevoegen van liraglutide aan een specifiek bestaand antidiabetisch plan. Deze studie kan ons dus niet helpen om de plaats van liraglutide te bepalen als eerste, tweede of derde stap in een behandeling .

- Het relatieve voordeel op gebied van cardiovasculair risico van liraglutide in vergelijking met een ander specifiek antidiabeticum kan ook niet worden afgeleid uit deze studie.

We hebben de kwaliteit van de bewijskracht als MATIG gescoord. We willen hieraan echter twee belangrijke overwegingen toevoegen.

- We hebben geen punten afgetrokken voor imprecisie, omdat de schatting precies genoeg is, maar er moet opgemerkt worden dat de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval dichtbij 1 ligt. Dus, het effect is statistisch significant maar we kunnen niet met zekerheid stellen dat er een (klinisch relevant) effect is.

- Ten tweede hebben de auteurs geen aanpassingen gemaakt om te corrigeren voor multiële vergelijkingen. Door het grote aantal secundaire eindpunten is het mogelijk dat sommige van de statistisch significante resultaten in de secundaire eindpunten toe te schrijven zijn aan toeval. Men zou daarom kunnen argumenteren om de kwaliteit van de bewijskracht voor de secundaire eindpunten te downgraden naar LAAG. We deden dit niet, omdat, voor zover we weten, dit probleem niet wordt beschreven in de GRADE literatuur. Het is ook moeilijk om snel te achterhalen hoe groot de bias is die optreedt bij het niet corrigeren voor multiële vergelijkingen. Zoals we reeds hebben besproken in het hoofdstuk 'Kritische reflecties', dienen secundaire eindpunten om de conclusies van het primaire eindpunt ondersteunen en om hypothesen te genereren. De auteurs van de LEADER studie noemen deze eindpunten trouwens correct 'verkennde' (exploratory) eindpunten.

Bij patiënten met een CV aandoening in de voorgeschiedenis of met een hoog CV risico, die onvoldoende gecontroleerd waren met hun huidige antidiabetica, was, na een mediaan van 3.8 jaar, het toevoegen van liraglutide **niet inferieur en superieur** aan het toevoegen van placebo, voor het vermijden van een eerste event van een samengesteld eindpunt bestaande uit **cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA**.

66 patiënten zouden moeten worden behandeld gedurende 3 jaar om 1 eerste event te vermijden (95%BI 39 tot 285 patiënten).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten met een CV aandoening in de voorgeschiedenis of met een hoog CV risico, die onvoldoende gecontroleerd waren met hun huidige antidiabetica, leidde, na een mediaan van 3.8 jaar, het toevoegen van liraglutide tot een **statistisch significante daling van het overlijden door cardiovasculaire oorzaak en totaal overlijden** in vergelijking met het toevoegen van placebo.



*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten met een CV aandoening in de voorgeschiedenis of met een hoog CV risico, die onvoldoende gecontroleerd waren met hun huidige antidiabetica, leidde, na een mediaan van 3.8 jaar, het toevoegen van liraglutide tot een **borderline statistisch significante daling van totaal myocardinfarct** in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten met een CV aandoening in de voorgeschiedenis of met een hoog CV risico, die onvoldoende gecontroleerd waren met hun huidige antidiabetica, leidde, na een mediaan van 3.8 jaar, het toevoegen van liraglutide tot een **statistisch significante daling van microvasculaire aandoeningen** in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Het samengestelde eindpunt voor microvasculaire aandoeningen werd gedefinieerd door een aantal renale en oculaire uitkomsten, waarvan sommige geen betrouwbare weergave reflectie zijn van de micro-angiopathie.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten met een CV aandoening in de voorgeschiedenis of met een hoog CV risico, die onvoldoende gecontroleerd waren met hun huidige antidiabetica, leidde, na een mediaan van 3.8 jaar, het toevoegen van liraglutide **niet** tot een **statistisch significant verschil in hospitalisatie door hartfalen** in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten met een CV aandoening in de voorgeschiedenis of met een hoog CV risico, die onvoldoende gecontroleerd waren met hun huidige antidiabetica, was er, na een mediaan van 3.8 jaar, een **statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide** in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was 2.3 kg meer gewichtsverlies met liraglutide dan met placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

**Studie-uitval door ongewenste effecten** werd waargenomen bij 9.5% met liraglutide en 7.3% met placebo. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Studie-uitval door **diarree** werd gerapporteerd bij 0.6% van de deelnemers met liraglutide en 0.1% van de deelnemers met placebo. Het verschil was statistisch significant.

Studie-uitval door **nausea** werd gerapporteerd bij 1.6% van de deelnemers met liraglutide en 0.4% van de deelnemers met placebo. Het verschil was statistisch significant.

Studie-uitval door **braken** werd gerapporteerd bij 0.7% van de deelnemers met liraglutide en <0.1% van de deelnemers met placebo. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

**Ernstige hypoglycemie** zag men bij 2.4% van de deelnemers met liraglutide en 3.3% met placebo. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

De **systolische bloeddruk** in de liraglutidegroep was 0.6 mmHg lager dan in de placebogroep. Het verschil was statistisch significant.

**Pancreatitis, pancreaskanker en schildklierkanker** werden gerapporteerd. Het verschil met placebo bereikte geen statistische significantie. Meer informatie over deze zeldzame eindpunten in het hoofdstuk 'zeldzame ongewenste effecten'.

## 8.8 Liraglutide: andere eindpunten uit de RCT's

### 8.8.1 Bloeddruk

Verandering in bloeddruk ten opzichte van baseline werd gerapporteerd in alle 19 studies die in aanmerking kwamen voor deze review.

Alle studies voerden een statistische test uit voor dit eindpunt. In 9 studies was er een statistisch significante daling van systolische bloeddruk tegenover baseline met liraglutide, in vergelijking met de comparator (placebo (N=5), insuline glargine (N=2), glimepiride (N=1), sitagliptine met glimepiride intensificatie (N=1)). Verschillen tussen behandelingen werden niet steeds gerapporteerd, en gerapporteerde verschillen waren klein ( $\leq 5.5$  mmHg).

Er was geen statistisch significant verschil van diastolische bloeddruk tegenover baseline tussen liraglutide en de comparator in alle studies, met uitzondering van één studie, waar er een grotere daling was met sitagliptine in vergelijking met liraglutide na 26 weken. Dit verschil werd niet meer waargenomen na 52 weken.

Het niveau van evidentie is LOW omwille van onvolledig rapporteren en een grote uitval in sommige studies.

### 8.8.2 Reacties ter hoogte van de injectieplaats

Reacties ter hoogte van de injectieplaats werden slechts in 2 studies gerapporteerd, van de 19 studies die in aanmerking kwamen voor deze review. Geen van de studies voerde een statistische test uit voor dit eindpunt.

Reacties ter hoogte van de injectieplaats werden gerapporteerd bij 0% tot 2% van de patiënten met liraglutide, in vergelijking met 16% van de patiënten met exenatide 2x/dag en <1% van de patiënten met dulaglutide.

Er werd niet altijd gedefinieerd wat bedoeld werd met "reactie ter hoogte van de injectieplaats".

### 8.8.3 Cardiovasculaire ongewenste effecten (inclusief hartfalen)

De LEADER(77)-studie werd ontworpen, omwille van FDA-veristen, om te bewijzen dat liraglutide geen toename van cardiovasculaire mortaliteit veroorzaakt bij type 2-diabetes. Voor een diepgaande discussie van deze studie, zie 8.7.

Cardiovasculaire ongewenste effecten werden niet gerapporteerd in de meeste studies die in aanmerking kwamen voor deze review. Er werd geen statistische test uitgevoerd, en deze zouden weinig bijbrengen omwille van de relatief korte duur van de studies, en het lage aantal *events*.

### 8.8.4 Pancreatitis en schildklierkanker

Omwille van het lage aantal gevallen van pancreatitis en schildklierkanker, zullen deze eindpunten worden besproken in het hoofdstuk "Zeldzame ongewenste effecten".



## 9 Lixisenatide – Samenvattingen en conclusies

### 9.1 Combinatietherapie met metformine

#### 9.1.1 Lixisenatide (ophogen in één of twee stappen)+ metformine versus placebo + metformine

<b>Lixinatide (20 µg/day) one or two-step dose-increase regimen + metformin versus placebo +metformin in patients with T2DM insufficiently controlled by metformin</b>			
Bibliography: Bolli 2014 (78) GetGoal-F1			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO) at 24 weeks 1-step</b>	484 (1) 24 weeks	Lixisenatide 1-s: $-0.9 \pm 0.10\%$ Placebo: $-0.4 \pm 0.1\%$  Difference: $-0.5\%$ (95%CI: $-0.7, -0.3$ )  $p < 0.0001$ <b>SS in favour of lixisenatide one-step</b>	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 for unclear randomisation and allocation Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>HbA1c change from baseline (PO) at 24 weeks 2-step</b>	484 (1) 24 weeks	Lixisenatide 2-s: $-0.8 \pm 0.1\%$ Placebo: $-0.4 \pm 0.1\%$  Difference: $-0.4\%$ (95% CI: $-0.6, -0.2$ )  $p < 0.0001$ <b>SS in favour of lixisenatide two-step</b>	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 for unclear randomisation and allocation Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Body weight change from baseline 1 step</b>	484 (1) 24 weeks	Lixisenatide 1-S: $-2.6 \pm 0.4$ kg Placebo: $-1.6 \pm 0.4$ kg  Difference: $-1.0$ kg (95% CI: not shown)  $p < 0.01$ <b>SS in favour of lixisenatide one-step</b>	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -1 for unclear randomisation and allocation Consistency: N/A Directness: ok Imprecision: -1, no 95% CI
<b>Body weight change from baseline 2-step</b>	484 (1) 24 weeks	Lixisenatide 2-s: $-2.7 \pm 0.4$ kg Placebo: $-1.6 \pm 0.4$ kg  Difference: $-1.1$ kg (95%CI not shown)  $p < 0.01$ <b>SS in favour of lixisenatide two-step</b>	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -1 Consistency: N/A Directness: ok Imprecision: -1, no 95% CI

<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	484 ( 1) 76 weeks	Lixi 1-step: 8.7% Lixi 2-step: 11.8% Placebo: 5.6%	NA
<b>Diarrhea</b>	484 (1) 76 weeks	Lixi 1-step: 9.9 % Lixi 2-step: 14.9% Placebo: 13.1%	NA
<b>Nausea</b>	484 (1) 76 weeks	Lixi 1-step: 29.2% Lixi 2-step: 38.5% Placebo: 8.1%	NA
<b>Vomiting</b>	484 (1) 76 weeks	Lixi 1-step: 13.0% Lixi2-step: 18.0% Placebo: 0.6%	NA
<b>Severe hypoglycaemia</b>	484 (1) 76 weeks	Lixi 1-step: 0 Lixi 2-step: 0 Placebo: 0	NA

Table 83

In deze dubbelblinde, fase III RCT, werden 484 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met metformine (minstens 1,5 g/dag), gerandomiseerd naar lixisenatide (ophoging in één stap), lixisenatide (ophoging in twee stappen) of naar placebo voor 24 weken, gevolgd door een dubbelblinde periode voor veiligheid tot ten minste 76 weken.

De gemiddelde leeftijd was 56, de gemiddelde duur van de diabetes 6 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,03% en de gemiddelde BMI was 32.5 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, leidde het toevoegen van lixisenatide (met ophoging in één stap) na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine, leidde het toevoegen van lixisenatide (met ophoging in twee stappen,) na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine was er na 24 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was **meer gewichtsverlies met lixisenatide** dan met placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 8,7% met lixisenatide (1 stap), bij 11,8% bij lixisenatide (2 stappen) en bij 5,6% met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 9,9% van de deelnemers met lixisenatide (1 stap), bij 14,9% van de deelnemers met lixisenatide (2 stappen) en bij 13,1% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

Nausea werd gerapporteerd bij 29,2% van de deelnemers met lixisenatide (1 stap), bij 28,5% van de deelnemers met lixisenatide (2 stappen) en bij 8,1% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

Braken werd gerapporteerd bij 13,0% van de deelnemers met lixisenatide (1 stap), bij 18,0% van de deelnemers met lixisenatide (2 stappen) en bij 0,6% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

## 9.1.2 Lixisenatide ochtend- of avonddosis + metformine versus placebo + metformine

<b>Lixisenatide 20 µg/d (morning / evening injection) + metformin versus placebo + metformin in patients with T2DM inadequately controlled on metformin alone</b>			
Bibliography: Ahren 2013 (79) GetGoal-M			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO) Morning injection</b>	425 for this comparison ( 1 ) 24 weeks	Lixisenatide: - 0.9% (± 0.07) Placebo: -0.4% (± 0.08)  LS mean difference: <b>-0.5 ±0.09</b> <b>(95% CI: -0.66 to -0.31)</b> <b>p&lt;0.0001</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1, unclear allocation, randomization and blinding Consistency: N/A Directness: ok Imprecision: ok
<b>HbA1c change from baseline (PO) Evening injection</b>	425 ( 1 ) 24 weeks	Lixisenatide: -0.8% ±0.07 Placebo: -0.4% ±0.8  LS mean difference: <b>-0.4% ±0.09</b> <b>(95% CI: -0.54 tot -0.19)</b> <b>p&lt;0.0001</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1, unclear allocation, randomization and blinding Consistency: N/A Directness: ok Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline Morning injection</b>	425 ( 1 ) 24 weeks	Lixisenatide: -2.0 kg ±0.23 Placebo: -1.6 ±0.27  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:- 1 (see above) Consistency: n/a Directness: ok Imprecision: -1, no 95% CI, unable to assess
<b>Body weight change from baseline Evening injection</b>	425 ( 1 ) 24 weeks	Lixisenatide: -1.6 kg ± 0.24 Placebo: -1.6 ±0.27  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:- 1 (see above) Consistency: n/a Directness: ok Imprecision: -1, no 95% CI, unable to assess
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	680 ( 1 ) At least 76 weeks	Lixi morning: 7.1% Lixi evening: 5.5% Placebo (combined): 1.2%  No statistical analysis	NA
<b>Diarrhea</b>	680 (1) At least 76 weeks	Lixi morning: 10.6% Lixi evening: 10.6% Placebo (combined): 8.8%  No statistical analysis	NA
<b>Nausea</b>	680 (1) At least 76 weeks	Lixi morning: 22.7% Lixi evening: 21.2% Placebo (combined): 7.6%  No statistical analysis	NA
<b>Vomiting</b>	680	Lixi morning: 9.4%	NA



	(1) At least 76 weeks	Lixi evening: 13.3% Placebo (combined): 2.9%	
		No statistical analysis	
<b>Severe hypoglycaemia</b>	680 (1) At least 76 weeks	Lixi morning: 0 Lixi evening: 0 Placebo (combined): 0	NA

Table 84

In deze dubbelblinde, 4-arms RCT, werden 680 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd werd door minstens 1,5 g metformine, gerandomiseerd naar ochtend- of avondinjecties van 20 µg per dag of lixisenatide voor 24 weken, met een dubbelblinde verlenging tot minstens 76 weken.

De gemiddelde leeftijd was 54, de gemiddelde duur van de diabetes 6.1 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,1% en de gemiddelde BMI was 32.9 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met minstens 1,5 g/dag metformine, leidde het toevoegen van een ochtendinjectie met lixisenatide na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met minstens 1,5 g/dag metformine, leidde het toevoegen van een avondinjectie met lixisenatide na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine (minstens 1,5g/dag) was er na 24 weken **geen** statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van een ochtendinjectie lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine (minstens 1,5g/dag) was er na 24 weken **geen** statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van een avondinjectie lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 7,7% met ochtendinjecties lixisenatide, bij 5,5% met avondinjecties lixisenatide, en bij 1,2% met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 10,6% van de deelnemers met ochtendinjecties lixisenatide, bij 10,6% van de deelnemers met avondinjecties lixisenatide en bij 8,8% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

Nausea werd gerapporteerd bij 22,7% van de deelnemers met ochtendinjecties lixisenatide, bij 21,2% van de deelnemers met avondinjecties lixisenatide en bij 7,6% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

Braken werd gerapporteerd bij 9,4 % van de deelnemers met ochtendinjecties lixisenatide, bij 13,3% van de deelnemers met avondinjecties lixisenatide en bij 2,9% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

### **9.1.3 Lixisenatide + metformine versus exenatide 2x/d + metformine**

See Exenatide 6.2.3

#### **9.1.4 Lixisenatide + metformine versus liraglutide + metformine**

See liraglutide 8.2.4

## 9.2 Combinatietherapie met pioglitazon

### 9.2.1 Lixisenatide + pioglitazon versus placebo + pioglitazon

Lixisenatide + pioglitazone (+/- metformin) vs placebo+ pioglitazone (+/-metformin) in patients with inadequately controlled T1DM			
Bibliography: Pinget 2013(80) GetGoal-P			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	484 ( 1 )  24 weeks	Lixisenatide: - 1.16% Placebo: -0.32%  Difference: -0.56% (95% CI: -0.73 to -0.39) p < 0.0001  <b>SS in favour of lixisenatide</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: n/a Directness: -1, pioglitazone is not a first choice in Belgium, also population with and without metformin Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	484 ( 1 )  24 weeks	Lixisenatide: -0.2 kg Placebo: +0.2kg Difference: -0.41 (95% CI: -1.03 to 0.20)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: n/a Directness: -1, pioglitazone is not a first choice in Belgium, also population with and without metformin Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	484 ( 1 )  ≥76 weeks	Lixi: 6.5% (n = 21) Placebo: 5% (n= 8)	NA
<b>Diarrhea</b>	484 ( 1 )  ≥76 weeks	Lixi: 7.1% ( n=76) Placebo: 10.6% ( n = 17)	NA
<b>Nausea</b>	484 ( 1 )  ≥76 weeks	Lixi: 235.5% (n = 76) Placebo: 10.6% (n = 17)	NA
<b>Vomiting</b>	484 ( 1 )  ≥76 weeks	Lixi: 6.8% ( n = 22) Placebo: 3.7% (n = 6)	NA
<b>Severe hypoglycaemia</b>	484 ( 1 )  ≥76 weeks	Lixi: 0 Placebo: 0	NA

Table 85

In deze dubbelblinde RCT, werden 484 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd werd met pioglitazon (+/-metformine), gerandomiseerd naar lixisenatide of placebo voor 24 weken met een dubbelblinde verlenging tot minstens 76 weken.

De gemiddelde leeftijd was 55,6, de gemiddelde duur van de diabetes 8,1 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,1% en de gemiddelde BMI was 34 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met nierinsufficiëntie werden niet toegelaten tot de studie, en een drempelwaarde voor creatinine werd gebruikt.

De interpretatie van deze resultaten wordt verder bemoeilijkt omwille van de inclusie van patiënten die al dan niet metformine namen (81% nam metformine). Gebaseerd op deze resultaten is het moeilijk een uitspraak te doen over de combinatie van een GLP-1 RA met een specifiek oraal antidiabeticum. Er werd echter wel een subanalyse uitgevoerd van het primair eindpunt HbA1c en van het eindpunt gewichtsverandering, naargelang het metforminegebruik. Er was geen statistisch significant verschil tussen beide groepen.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met pioglitazon (+/-metformine), leidde het toevoegen van lixisenatide na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met pioglitazon (+/-metformine) was er na 24 weken **geen** statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 6,5% met lixisenatide en bij 5% met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 7,1% van de deelnemers met lixisenatide en bij 10,6% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

Nausea werd gerapporteerd bij 23,5% van de deelnemers met lixisenatide en bij 10,6% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

Braken werd gerapporteerd bij 6,8% van de deelnemers met lixisenatide en bij 3,7% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

*GRADE: not applicable*

Er waren geen incidenten van ernstige hypoglycemie.

*GRADE: not applicable*

## 9.3 Combinatietherapie met SU met of zonder metformine

### 9.3.1 Lixisenatide + SU +/- MET versus placebo + SU +/- MET

Lixisenatide once daily vs placebo in patients inadequately stabilized on sulfonylureas ( $\pm$ metformin)			
Bibliography: Rosenstock 2014 (81) GetGoal_S			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	859 ( 1 ) 24 weeks	Lixisenatide: -0.85% Placebo: -0.10%  LS mean difference: -0.74% (95 CI: -0.867 to -0.621)  p<0.0001  <b>SS in favour of lixisenatide</b>	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: 1, unclear randomization, allocation concealment and blinding Consistency: N/A Directness: -1, patients with and without metformin, no subanalysis Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	859 ( 1 ) 24 weeks	Lixisenatide: -1.76 kg $\pm$ 0.20 Placebo: -0.93 kg $\pm$ 0.23  LS mean change difference: -0.84 kg (95% CI: -1.250 to -0.421)  p<0.0001 <b>SS in favour of lixisenatide</b>	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: 1, unclear randomization, allocation concealment and blinding Consistency: N/A Directness: -1, patients with and without metformin, no subanalysis Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	859 ( 1 ) 76 weeks	Lixi: 9.8% (n = 56) Placebo: 4.9% (n = 14)	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	859 ( 1 ) 76 weeks	Lixi: 8.9% (n = 51) Placebo: 6.7% (n = 19)	Not applicable
<b>Nausea</b>	859 ( 1 ) 76 weeks	Lixi: 25.3% (n=145) Placebo:7.0% (n=20)	Not applicable
<b>Vomiting</b>	859 ( 1 ) 76 weeks	Lixi: 8.7% (n=50) Placebo:3.5% (n=10)	Not applicable
<b>Severe hypoglycaemia</b>	859 ( 1 ) 76 weeks	Lixi: 0.2% (n=1) Placebo:0	Not applicable

Table 86

In deze dubbelblinde RCT, werden 859 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd waren met sulfonylurea +/-metformine, gerandomiseerd naar lixisenatide of placebo voor 24 weken, met een dubbelblinde verlenging tot 76 weken.

De gemiddelde leeftijd was 57,4, de gemiddelde duur van de diabetes 9,45 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,25% en de gemiddelde BMI was 30,25 kg/m<sup>2</sup>. Een doorgemaakt myocardinfarct 6 maanden voor de studie was een exclusie criterium. Patiënten die metformine gebruikten en deze met nierinsufficiëntie werden geëxcludeerd.

Ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt door het feit dat patiënten met en zonder metformine samen werden geanalyseerd. Er was geen subgroepanalyse beschikbaar. De meeste patiënten namen zowel metformine als sulfonylurea (85%).

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met sulfonylurea +/- metformine, leidde het toevoegen van lixisenatide na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met sulfonylurea +/- metformine was er na 24 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met lixisenatide.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 9,8% met lixisenatide en bij 4,9% met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 8,9% van de deelnemers met lixisenatide en bij 6,7% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

Diarree werd gerapporteerd bij 25,3% van de deelnemers met lixisenatide en bij 7,0% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

Diarree werd gerapporteerd bij 8,7% van de deelnemers met lixisenatide en bij 3,5% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

*GRADE: not applicable*

Er was maar één incident van ernstige hypoglycemie, in de lixisenatide-groep. Er waren geen gevallen in de placebogroep. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

*GRADE: not applicable*



## 9.4 Combinatietherapie met basaal insuline met of zonder OAD

### 9.4.1 Lixisenatide + basaal insuline +/- metformine versus placebo + basaal insuline +/- metformine

Lixisenatide + basal insulin therapy ( $\pm$ metformin) vs placebo + basal insulin therapy ( $\pm$ metformin) in T2DM			
Bibliography: Riddle 2013(82) Getgoal-L			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	495 ( 1 ) 24 weeks	Lixisenatide: $-0.4\% \pm 0.1$ Placebo: $-0.7\% \pm 0.1$  LS mean change difference: -0.4% (95% CI: -0.6 to -0.2) p = 0.0002  <b>SS in favour of lixisenatide</b>	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: N/A Directness: -1, participants with and without metformin use pooled together Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	495 ( 1 ) 24 weeks	Lixisenatide: -1.8 kg Placebo: -0.5 kg  LS mean change difference: -1.3 kg (95% CI: -1.8 to -0.7)  p<0.0001  <b>SS in favour of lixisenatide</b>	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: N/A Directness: -1, participants with and without metformin use pooled together Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	495 ( 1 ) 24 weeks	Lixisenatide: 7.6% (n=25) Placebo: 4.8% (n=8)	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	495 ( 1 ) 24 weeks	Lixisenatide: 7.3% (n=24) Placebo: 5.4% (n=9)	Not applicable
<b>Nausea</b>	495 ( 1 ) 24 weeks	Lixisenatide: 26.2% (n=86) Placebo: 8.4% (n=14)	Not applicable
<b>Vomiting</b>	495 ( 1 ) 24 weeks	Lixi: 8.2% (n=27) Placebo: 0.6% (n=1)	Not applicable
<b>Severe hypoglycaemia</b>	495 ( 1 ) 24 weeks	Lixisenatide: 1.2% ( n=4) Placebo: 0	Not applicable

Table 87

In deze dubbelblinde, fase III-RCT, werden 495 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende werd gecontroleerd met basale insuliner therapie +/- metformine, gerandomiseerd naar lixisenatide of placebo voor 24 weken.

De gemiddelde leeftijd was 57, de gemiddelde duur van de diabetes 12,5 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 8,4% en de gemiddelde BMI was 32,1 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

De interpretatie van deze resultaten wordt bemoeilijkt omwille van de inclusie van patiënten met en zonder orale metformine. Gebaseerd op deze resultaten is het moeilijk om een uitspraak te doen over de specifieke combinatie van een GLP-1 RA met een basaal insuline.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met basale insuline +/- metformine, leidde het toevoegen van lixisenatide na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met basale insuline +/- metformine was er na 24 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Er was meer gewichtsverlies met lixisenatide.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 7,6% met lixisenatide en bij 4,8% met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 7,3% van de deelnemers met lixisenatide en bij 5,4% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

Nausea werd gerapporteerd bij 26,2% van de deelnemers met lixisenatide en bij 8,4% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

Braken werd gerapporteerd bij 8,2% van de deelnemers met lixisenatide en bij 0,6% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

*GRADE: not applicable*

Er waren 4 gevallen van ernstige hypoglycemie.

Ernstige hypoglycemie zag men bij 1,2% van de deelnemers met lixisenatide en bij 0% van de deelnemers met placebo. Het is niet gekend of het verschil statistisch significant was.

*GRADE: not applicable*

## 9.4.2 Lixisenatide + insuline glargine + OAD versus placebo + insuline glargine + OAD

<b>Lixisenatide + Oral therapy (SU, glinide, thiazolidine or a combination)+ insulin glargine vs Placebo + oral therapy (SU, glinide, thiazolidine or a combination )+ insulin glargine</b>			
Bibliography: Riddle 2013(83) GetGoal-Duo1			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	446 ( 1 )  24 weeks	Lixisenatide: -0.74% Placebo:-0.4%  LS mean difference: -0.32% 95%CI: -0.46 to -0.17  p<0.0001  <b>SS in favour of lixisenatide</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: n/a Directness: -1, “oral therapy” grouped together Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	446 ( 1 )  24 weeks	Lixisenatide: -0.3 kg Placebo: +1.2kg  Difference: -0.9 kg  p = 0.0012  <b>SS in favour of lixisenatide</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: n/a Directness: -1, “oral therapy” grouped together Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	446 ( 1 )  24 weeks	Lixisenatide: 4% (n = 9) Placebo: 0	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	446 ( 1 )  24 weeks	Lixisenatide: 6.7% (n = 15) Placebo: 3.1% (n = 7)	Not applicable
<b>Nausea</b>	446 ( 1 )  24 weeks	Lixisenatide: 27.4 % (n = 61) Placebo: 4.9% (n = 11)	Not applicable
<b>Vomiting</b>	446 ( 1 )  24 weeks	Lixisenatide: 9.4% (n = 21) Placebo: 1.3% (n = 3)	Not applicable
<b>Severe hypoglycaemia</b>	446 ( 1 )  24 weeks	Lixisenatide: (0,4%) n = 1 Placebo: 0	Not applicable

Table 88

In deze dubbelblinde RCT, werden 446 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met orale therapie en insuline glargine, gerandomiseerd naar lixisenatide of placebo voor 24 weken.

De gemiddelde leeftijd was 56, de gemiddelde duur van de diabetes 9,2 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 7,6% en de gemiddelde BMI was 31,8 kg/m<sup>2</sup>. Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïnccludeerd.

De interpretatie van deze resultaten wordt bemoeilijkt omwille van de inclusie van patiënten zonder te specificeren welke orale antidiabetische therapie zij namen. Gebaseerd op deze resultaten is het moeilijk om een uitspraak te doen over de combinatie van een GLP-1 RA met een specifiek oraal antidiabeticum.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale therapie en insuline glargine, leidde het toevoegen van lixisenatide na 24 weken tot een statistisch significante daling van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met orale therapie en insuline glargine was er na 24 weken een statistisch significant verschil in gewichtsverandering met het toevoegen van lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van placebo.

Het gewicht in de lixisenatide-groep was gedaald in vergelijking met de placebogroep (waarin het gewicht was gestegen tegenover baseline).

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 4% met lixisenatide en bij 0% met placebo.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 6,7% van de deelnemers met lixisenatide en bij 3,1% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

Nausea werd gerapporteerd bij 27,4% van de deelnemers met lixisenatide en bij 4,9% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

Braken werd gerapporteerd bij 9,4% van de deelnemers met lixisenatide en bij 1,3% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

*GRADE: not applicable*

Ernstige hypoglycemie zag men bij 0,4% van de deelnemers met lixisenatide en bij 0% van de deelnemers met placebo. Het is niet geweten of het verschil statistisch significant was.

*GRADE: not applicable*

### 9.4.3 Lixisenatide + insuline glargine +/- MET versus insuline glulisine + insulin glargine +/- MET

<b>Lixisenatide once daily+ insulin glargine +metformin vs insulin glulisine once daily + insulin glargine +metformin</b>			
Bibliography: Rosenstock 2016(84) GetGoal-Duo 2			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	596 ( 1 )  26 weeks	Lixisenatide: -0.6 % ±0.1  Insulin glulisine once daily: -0.6 ±0.1 LS mean difference: -0.1 (95% CI: -0.17, 0.06) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1, open label Consistency: n/a Directness: -1, unclear if inadequate control on OAD Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	596 ( 1 )  26 weeks	Lixisenatide: -0.6 ± 0.3 kg  Insulin glulisine once daily: 1.0±0.3kg LS mean difference: -1.7 (95% CI: -2.26, -1.06) <b>SS in favour of lixisenatide</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1, open label Consistency: n/a Directness: -1, unclear if inadequate control on OAD Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	596 ( 1 )  26 weeks	Lixisenatide: 5.0% ( n = 15) Insulin glulisine 1x/d: 0.7% ( n = 2)	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	596 ( 1 )  26 weeks	Lixisenatide:6.7% ( n = 20) Insulin glulisine 1x/d: 3.3% ( n = 10)	Not applicable
<b>Nausea</b>	596 ( 1 )  26 weeks	Lixisenatide:25.2% ( n = 70) Insulin glulisine 1x/d: 1.7% ( n = 5)	Not applicable
<b>Vomiting</b>	596 ( 1 )  26 weeks	Lixisenatide:8.7% ( n = 26) Insulin glulisine 1x/d:1.7% ( n = 5)	Not applicable
<b>Severe hypoglycaemia</b>	596 ( 1 )  26 weeks	Lixisenatide: 0 Insulin glulisine 1x/d: 0.7% ( n = 2)	Not applicable

Table 89

<b>Lixisenatide once daily+ insulin glargine +metformin vs insulin glulisine thrice daily + insulin glargine + metformin</b>			
Bibliography: Rosenstock 2016(84) GetGoal-Duo 2			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	596 ( 1 )  26 weeks	Lixisenatide: -0.6 % ±0.1  Insulin glulisine 3x/d: -0.8% ±0.1 LS mean difference: 0.2 (95% CI: 0.10,0.33) <b>SS</b> <b>In favour of insulin glulisine 3x/d</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1, open label Consistency: n/a Directness: -1, unclear if inadequate control on OAD Imprecision: ok
<b>Body weight change from baseline</b>	596 ( 1 )  26 weeks	Lixisenatide: -0.6 ± 0.3 kg  Insulin glulisine thrice daily: 1.4±0.3kg LS mean difference: -2.0 (95% CI: -2.59, -1.40) <b>SS in favour of lixisenatide</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1, open label Consistency: n/a Directness: -1, unclear if inadequate control on OAD Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	596 ( 1 )  26 weeks	Lixisenatide: 5.0% (n = 15) Insulin glulisine 3x/d: 1.0% (n = 3)	Not applicable
<b>Diarrhea</b>	596 ( 1 )  26 weeks	Lixisenatide:6.7% ( n = 20) Insulin glulisine 3x/d: 1.4% (n = 4)	Not applicable
<b>Nausea</b>	596 ( 1 )  26 weeks	Lixisenatide:25.2% (n = 70) Insulin glulisine 3x/d: 1.0% (n = 3)	Not applicable
<b>Vomiting</b>	596 ( 1 )  26 weeks	Lixisenatide: 8.7% ( n = 26) Insulin glulisine 3x/d: 2.0% (n = 6)	Not applicable
<b>Severe hypoglycaemia</b>	596 ( 1 )  26 weeks	Lixisenatide: 0 Insulin glulisine 3x/d: 52.4% (n = 154)	Not applicable

In deze open-label RCT, werden 894 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd was met orale therapie, gestabiliseerd met insuline glargine na het stoppen van alle orale medicatie behalve metformine, totdat een HbA1c-waarde van  $\geq 7\%$  en  $\leq 9\%$  werd bereikt. Zij werden daarna gerandomiseerd naar insuline glulisine 1x/dag, insuline glulisine 3x/dag of lixisenatide voor 26 weken.

De gemiddelde leeftijd was 59,8 jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 12,2 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was  $8,5\% \pm 0,7$  en de gemiddelde BMI was  $32,2 \text{ kg/m}^2$ . Er werd niet gerapporteerd hoeveel deelnemers reeds een myocardinfarct hadden doorgemaakt. Patiënten met milde nierinsufficiëntie werden toegelaten tot de studie, maar het is onduidelijk hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk werden geïncludeerd.

Ons vertrouwen in de schatting van het verschil tussen beide groepen wordt beperkt doordat we niet weten wat de voorgaande behandeling was, en of patiënten hiermee onvoldoende gecontroleerd waren, en het feit dat de studie open-label was.

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine en insuline glargine, leidde het toevoegen van lixisenatide na 26 weken **niet** tot een statistisch significant verschil van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van insuline glulisine eenmaal per dag.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine en insuline glargine, leidde het toevoegen van lixisenatide na 26 weken tot een statistisch significant verschil van HbA1c in vergelijking met het toevoegen van insuline glulisine drie maal per dag (**er was een grotere daling met insuline glulisine**).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine en insuline glargine was er na 26 weken een **statistisch significant verschil in gewichtsverandering** met het toevoegen van lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van insuline glulisine **eenmaal per dag**.

Het gewicht met de lixisenatidegroep was gedaald in vergelijking met de insuline glulisine 1x/dag-groep (waarin het gewicht was gestegen tegenover baseline).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine en insuline glargine was er na 26 weken een **statistisch significant verschil in gewichtsverandering** met het toevoegen van lixisenatide in vergelijking met het toevoegen van insuline glulisine **driemaal per dag**.

Het gewicht met de lixisenatidegroep was gedaald in vergelijking met de insuline glulisine 3x/dag-groep (waarin het gewicht was gestegen tegenover baseline).

*GRADE: LOW quality of evidence*

Ongewenste effecten werden gerapporteerd, maar er werd geen statistische test uitgevoerd of gerapporteerd. Hierdoor kan GRADE niet toegepast worden.

Studie-uitval door ongewenste effecten werd waargenomen bij 5% met lixisenatide, bij 0,7% met insuline glulisine eenmaal per dag en bij 13% met insuline glulisine driemaal per dag.

*GRADE: not applicable*

Diarree werd gerapporteerd bij 6,7% van de deelnemers met lixisenatide, bij 3,3% van de deelnemers met insuline glulisine eenmaal per dag en bij 1,4% van de deelnemers met insuline glulisine driemaal per dag.

Nausea werd gerapporteerd bij 25,2% van de deelnemers met lixisenatide, bij 1,7% van de deelnemers met insuline glulisine eenmaal per dag en bij 1,0% van de deelnemers met insuline glulisine driemaal per dag.

Braken werd gerapporteerd bij 8,7% van de deelnemers met lixisenatide, bij 1,7% van de deelnemers met insuline glulisine eenmaal per dag en bij 2,0% van de deelnemers met insuline glulisine driemaal per dag.

*GRADE: not applicable*

Er waren 2 gevallen van ernstige hypoglycemie, beide met insuline glulisine eenmaal per dag. Er werden geen gevallen gerapporteerd bij lixisenatide of insuline glulisine driemaal per dag.

*GRADE: not applicable*



## 9.5 Lixisenatide versus placebo (bovenop een standaardbehandeling): harde eindpunten

<b>Lixisenatide 20µg/d + standard antidiabetic treatment versus placebo + standard antidiabetic treatment in patients with a recent myocardial infarction</b>			
Bibliography: Pfeffer 2015(85) ELIXA			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Composite (death from cardiovascular causes, nonfatal MI, non-fatal stroke, hospitalization for unstable angina) (PO)</b>	6068 (1) median 25 months	lixi: 13.4% pla:13.2%  HR:1.02 (95%CI 0.89-1.17) <b>lixisenatide is non-inferior to placebo (P&lt;0.001)</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 very specific population, no information on added antidiabetic treatment other than lixi or placebo Imprecision: ok
<b>Death from any cause</b>	6068 (1) median 25 months	lixi:7.0% pla:7.4%  HR: 0.94 (95% CI 0.78–1.13) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 very specific population, no information added on antidiabetic treatment other than lixi or placebo Imprecision: ok
<b>Death from cardiovascular causes</b>	6068 (1) median 25 months	lixi:5.1% pla:5.2%  HR: 0.98 (95% CI 0.78–1.22) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 very specific population, no information on antidiabetic treatment other than lixi or placebo Imprecision: -1 lower boundry of CI includes appreciable benefit, upper boundry includes appreciable harm
<b>Myocardial infarction</b>	6068 (1) median 25 months	lixi:8.9% pla:8.6%  HR: 1.03 (95% CI 0.87–1.22) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 very specific population, no information on antidiabetic treatment other than lixi or placebo Imprecision: -1 lower boundry of CI includes appreciable benefit, upper boundry includes appreciable harm
<b>Hospitalization for heart failure</b>	6068 (1) median 25 months	lixi:4.0% pla:4.2%  HR: 0.96 (95% CI 0.75 to 1.23) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 very specific population, no information on antidiabetic treatment other than lixi or placebo

			Imprecision: -1 lower boundry of CI includes appreciable benefit, upper boundry includes appreciable harm
<b>HbA1c change from baseline (PO)</b>	6068 (1) median 25 months	MD across all visits -0.27% (95%CI -0.31 to -0.22) P<0.001 <b>SS in favour of lixisenatide</b>	GRADE not applied. See note
<b>Body weight change from baseline</b>	6068 (1) median 25 months	'average between-group difference across all visits ' -0.7 kg (95% CI, -0.9 to -0.5) P<0.001	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 very specific population, no information on antidiabetic treatment other than lixi or placebo Imprecision: ok
<b>Adverse events leading to withdrawal</b>	6068 (1) median 25 months	lixi:11.4% pla:7.2% p<0.001	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 very specific population, no information on antidiabetic treatment other than lixi or placebo Imprecision: unable to assess
<b>Gastro-intestinal events leading to discontinuation of trial</b>	6068 (1) median 25 months	lixi:4.9% pla:1.2% p<0.001	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 very specific population, no information on antidiabetic treatment other than lixi or placebo Imprecision: unable to assess
<b>Severe hypoglycaemia</b>	6068 (1) median 25 months	lixi:n= 14 pla:n=24 'numerically less frequent with lixisenatide'	unable to assess

Table 90

In deze dubbelblinde, niet-inferioriteits-RCT, werden 6068 patiënten met een recent acuut coronair incident en type 2-diabetes, gerandomiseerd naar lixisenatide of placebo voor een mediaan van 25 maanden.

De gemiddelde leeftijd was 60 jaar, de gemiddelde duur van de diabetes 9,3 jaar, de gemiddelde baseline HbA1c was 7,7% en de gemiddelde BMI was 30,2 kg/m<sup>2</sup>. 83% van de deelnemers kwamen in aanmerking voor de studie omwille van een myocardinfarct, 17% omwille van instabiele angina pectoris.

66% van de patiënten namen bij aanvang van de studie metformin (+/- andere antidiabetica), 39% name bij aanvang insuline (+/- andere antidiabetica).

Deze studie was ontworpen (volgens vereisten van het FDA) om te kunnen bewijzen dat het geneesmiddel lixisenatide geen toename van cardiovasculair overlijden veroorzaakt bij type 2-diabetes. Omwille hiervan moesten alle andere parameters in de interventie- en de controlegroep (als belangrijkste: de glycemiecontrole en dus HbA1c) gelijkend zijn. Daarom konden in zowel de

liraglutidegroep als in de placebogroep andere antidiabetica worden toegevoegd om de gewenste HbA1c te bereiken. Er werd geen specifiek HbA1c doel vooropgesteld door de auteurs (de target was bepaald 'volgens de lokale praktijk').

Op 12 weken, wanneer beschouwd als een gemiddeld verschil over alle bezoeken, was het **HbA1c meer gedaald met lixisenatide, in vergelijking met placebo** (MD over alle bezoeken -0,27% (95% BI - 0.31 tot -0.22)), maar tegen 24 maanden tot aan het einde van de studie, was het verschil niet meer statistisch significant (geïnterpreteerd vanuit grafiek).

Er is geen informatie beschikbaar over de bijkomende antidiabetische behandelingen die opgestart werden gedurende de studie.

Bij de interpretatie van deze studie, moeten de volgende zaken in acht gehouden worden (zie ook het hoofdstuk liraglutide en LEADER):

- Onvoldoende glycemische controle was geen criterium om te kunnen deelnemen aan deze studie. De gemiddelde HbA1c is daarom lager dan in de meeste andere studies in ons rapport.
- Lixisenatide werd toegevoegd bij een bestaande antidiabetische behandeling (waarvan 39% insuline betrof). We hebben onvoldoende informatie om te kunnen besluiten wat het effect zou zijn van het toevoegen van lixisenatide bij een specifieke antidiabetische behandeling. Deze studie kan ons niet de plaats van lixisenatide helpen bepalen als eerste, tweede, of derde stap in de behandeling.
- De relatieve baten of risico's, op vlak van cardiovasculair risico, van lixisenatide in vergelijking met een ander specifiek antidiabeticum kan hieruit ook niet afgeleid worden.

Bij type 2-diabetici met een recent acuut coronair incident, was het toevoegen van lixisenatide na een mediaan van 25 maanden, **niet-inferior** in vergelijking met het toevoegen van placebo, voor het vermijden van een eerste incident van een **samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA en ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris**.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Bij type 2-diabetici met een recent acuut coronair incident, leidde het toevoegen van lixisenatide na een mediaan van 25 maanden, **niet** tot een statistisch significant verschil van **mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken** of **mortaliteit door alle oorzaken**, in vergelijking met het toevoegen van placebo.  
*GRADE: LOW (cardiovasculaire oorzaken) en MODERATE (alle oorzaken) quality of evidence*

Bij type 2-diabetici met een recent acuut coronair incident, leidde het toevoegen van lixisenatide na een mediaan van 25 maanden, **niet** tot een statistisch significant verschil van **myocardinfarct**, in vergelijking met het toevoegen van placebo.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij type 2-diabetici met een recent acuut coronair incident, leidde het toevoegen van lixisenatide na een mediaan van 25 maanden, **niet** tot een statistisch significant verschil van **ziekenhuisopname voor hartfalen**, in vergelijking met het toevoegen van placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bij type 2-diabetespatiënten met een recent acuut coronair incident, was er een statistisch significant verschil van gewichtsverandering met het toevoegen van liraglutide, in vergelijking met het toevoegen van placebo, over een mediaan van 25 maanden (gemiddeld verschil tussen beide groepen van alle bezoeken -0,7 kg; 95%BI -0,9 tot -0,5).

*GRADE: not applied*

**Studie-uitval omwille van ongewenste effecten** zag men bij 11,4% met liraglutide en bij 7,2% met placebo. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Studie-uitval door **gastro-intestinale** incidenten zag men bij 4,9% van de deelnemers met liraglutide en bij 1,2% van de deelnemers met placebo. Het verschil was statistisch significant.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

**Ernstige hypoglycemie** kwam voor bij 14 patiënten met lixisenatide en bij 24 patiënten met placebo.

*GRADE: not applicable*

**Systolische bloeddruk** (over alle bezoeken) was 0,8 mmHg lager in de lixisenatide-groep, in vergelijking met de placebogroep. Het verschil was statistisch significant.

**Pancreatitis, pancreaskanker en schildklierkanker** werden gerapporteerd. Er werd geen statistische test gerapporteerd. Meer informatie over zeldzame eindpunten kan teruggevonden worden in het hoofdstuk "Zeldzame ongewenste effecten".

## 9.6 Lixisenatide: andere eindpunten uit de RCT's

### 9.6.1 Bloeddruk

Verandering in bloeddruk ten opzichte van baseline werd gerapporteerd in 1 van de 8 studies, met daling van HbA1c als primair eindpunt, die in deze review werden opgenomen. Eén studie met een composiet cardiovasculair primair eindpunt rapporteerde ook de bloeddrukveranderingen.

Beide RCT's die bloeddrukverandering rapporteerden, voerden ook een statistische test uit voor dit eindpunt. Nauck 2016(69) vond geen statistisch significant verschil van bloeddrukverandering na 24 weken tussen liraglutide en lixisenatide, wanneer deze werden toegevoegd aan metformine. Pfeffer 2015(85) (ELIXA) vond een gemiddeld verschil van -0.8 mmHg (95% CI -1,3 tot -0,3) in het voordeel van lixisenatide in vergelijking met placebo, maar de betrouwbaarheidsintervallen overlappen na 24 maanden.

Het niveau van evidentie voor lixisenatide versus liraglutide is LOW tot VERY LOW omwille van beperkt rapporteren, een zeer breed betrouwbaarheidsinterval, en het feit dat de enige studie die dit rapporteerde open-label was.

### 9.6.2 Reacties ter hoogte van de injectieplaats

Reacties ter hoogte van de injectieplaats werden gerapporteerd in 4 van de 9 studies die in aanmerking kwamen voor deze review. Geen van de studies voerde een statistische test uit voor dit eindpunt. Hierdoor was het niet mogelijk GRADE toe te passen.

Er werd meestal niet gedefinieerd wat bedoeld werd met "reactie ter hoogte van de injectieplaats".

### 9.6.3 Cardiovasculaire ongewenste effecten (inclusief hartfalen)

Met uitzondering van de studie die specifiek de cardiovasculaire effecten van lixisenatide versus placebo onderzocht, rapporteerde geen van de 8 studies cardiovasculaire eindpunten.

### 9.6.4 Pancreatitis en schildklierkanker

Omwille van het lage aantal gevallen van pancreatitis en schildklierkanker, zullen deze eindpunten worden besproken in het hoofdstuk "Zeldzame ongewenste effecten".

Het is daarentegen nuttig om te vermelden dat 3 van de 9 lixisenatide-studies pancreatitis rapporteerden, maar dat geen statistische test werd uitgevoerd, en dat geen van de studies schildklierkanker rapporteerde.



## 10 Zeldzame ongewenste effecten uit RCT's en observationele studies

Dit hoofdstuk is gebaseerd op informatie uit RCT's en observationele (cohort) studies. Ons brondocument voor de observationele studies was de AHRQ Comparative Effectiveness Review 2016 (86) 'Diabetes Medications for adults with type 2 diabetes: an update'. AHRQ zocht RCT's en observationele studies voor eindpunten in verband met veiligheid. In het definitieve rapport includeerde AHRQ enkel observationele studies die werden gescoord als medium of hoge kwaliteit volgens een specifiek evaluatie-instrument (Downs and Black).

Voor meer informatie over de studies in dit hoofdstuk verwijzen wij u naar het lange Engelstalige document op [http://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx#.V-Eh\\_Xp8vFA](http://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx#.V-Eh_Xp8vFA)

### 10.1 Botfractuur

Op basis van zeer beperkte gegevens (1 meta-analyse van RCT's (87) en 1 observationele studie(88)) lijken GLP-1 receptoragonisten geen impact te hebben op het risico van fractuur.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Het niveau van bewijskracht voor dit eindpunt is ZEER LAAG, omwille van de korte follow-up van de meeste studies (10 RCT's  $\leq$  26 weken), een breed betrouwbaarheidsinterval in de meta-analyse, de lage event-rate, de jonge leeftijd van de deelnemers en het samenvoegen van verschillende comparators.

### 10.2 Totale kanker

Het AHRQ 2016 rapport(86) verklaart dat de sterkte van de bewijskracht voor kanker LAAG tot ONVOLDOENDE is, omwille van het ontbreken van actieve vaststelling, het niet rapporteren van uitkomsten en hoge uitval.

### 10.3 Colorectale kanker

Er is beperkt bewijs (cohortstudie(89)) dat GLP-1 receptoragonisten niet geassocieerd zijn met een verhoogd risico van colorectale kanker. Meer gegevens zijn nodig vooraleer we hierover een definitief standpunt kunnen formuleren.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

De korte follow-up vermindert ons vertrouwen in de resultaten van deze observationele studie.

## 10.4 Schildklierkanker

We hebben zeer beperkt bewijs (RCT's en meta-analyses (86) (23) (90)) dat GLP-1 RA niet geassocieerd zijn met een verhoogd risico van schildklierkanker. Meer gegevens zijn nodig vooraleer we hierover een definitief standpunt kunnen formuleren.

GRADE voor dit eindpunt is ZEER LAAG, omwille van imprecisie, selectief rapporteren, duur van de follow-up en het samenvoegen van verschillende comparators.

## 10.5 Pancreaskanker

Het huidige bewijs (RCT's, meta-analyses van RCT's(86) (23), observationele studie(91)) suggereert geen verhoogd risico van pancreaskanker met het gebruik van GLP-1 receptoragonisten. Meer gegevens zijn nodig vooraleer we hierover een definitief standpunt kunnen formuleren.

GRADE: VERY LOW quality of evidence.

De informatie uit RCT's werd negatief beoordeeld omwille van imprecisie, selectief rapporteren, duur van de follow-up en samenvoegen van verschillende comparators. De informatie uit observationele studies ontving ook een negatieve score omwille van imprecisie.

## 10.6 Pancreatitis

Het huidige bewijs (RCT's, meta-analyses van RCT's (23, 86, 92, 93)) suggereert geen verhoogd risico van pancreatitis met het gebruik van GLP-1 receptoragonisten . Meer gegevens zijn nodig vooraleer we hierover een definitief standpunt kunnen formuleren.

GRADE: LOW quality of evidence.

Ons vertrouwen in deze bevindingen is vooral beperkt door imprecisie (een breed betrouwbaarheidsinterval dat een klinisch relevant negatief effect niet uitsluit) en de exclusie uit de RCT's van patiënten die een risico hebben op pancreatitis (directness).

## 10.7 Hartfalen

Het huidige bewijs (meta-analyse van RCT's en observationele studies (94)) toont geen verhoogd risico aan van **hartfalen** met het gebruik van GLP-1 RA.

GRADE: LOW quality of evidence.

Ons vertrouwen in de effectschatting voor hartfalen is vooral beperkt door de korte duur van de geïncludeerde studies, de pooling van verschillende comparators en de imprecisie van de schatting.

Het huidige bewijs (RCT's LEADER en ELIXA) toont geen verhoogd risico van **hospitalisatie omwille van hartfalen** met het gebruik van liraglutide en lixisenatide.



GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence

Ons vertrouwen in de schatting van het effect voor hospitalisatie omwille van hartfalen wordt beperkt door de zeer specifieke populatie en het feit dat de in placebogroep meer en andere antidiabetica werden toegevoegd. Voor lixisenatide is ons vertrouwen in de schatting van het effect ook beperkt door de imprecisie.

## **10.8 Cardiovasculaire ongewenste effecten**

Er zijn veel meta-analyses gepubliceerd over cardiovasculaire events, waarbij alle GLP-1 RA vergeleken werden met placebo of elke ander antidiabeticum (de meest recente is Wang 2016(95)). Deze hebben allen hetzelfde probleem: ze includeren RCT's die niet primair waren ontworpen voor deze uitkomst, ze includeren RCT's met een korte duur en ze poolen RCT's met verschillende concomitante behandelingen en verschillende comparators. Geen van deze meta-analyses vond een verhoogd risico van cardiovasculaire events voor GLP-1 receptor agonisten in vergelijking met de comparator. We hebben besloten deze niet in detail te rapporteren.

Meer informatie over cardiovasculaire events is te vinden in de hoofdstukken van de individuele GLP-1 receptoragonisten.

## 11 Ongewenste effecten van GLP-1 receptoragonisten van andere bronnen

### 11.1 Algemeen<sup>2</sup>

- Gastro-intestinale stoornissen, vooral nausea: frequent.
- Hypoglycemie, vooral bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide (of een basaal insuline).
- Angio-oedeem, anafylaxie: zeer zelden.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats (frequenter met de vormen voor wekelijkse toediening).
- Een verhoogd risico van pancreatitis en van pancreas- en schildklierkanker werd gesuggereerd, maar op dit ogenblik zijn er geen bewijzen van een causaal verband .
- Vorming van antilichamen, met mogelijk vermindering van het hypoglykemiërend effect en verhoogd risico van reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Liraglutide: schildklierstoornissen (tumor, verhoogde calcitoninespiegel, struma): zelden..

Patiëntfrequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald), waaronder geïsoleerde rapportages.

### 11.2 Albiglutide<sup>3</sup>

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

Tabel 1 : frequentie van ongewenste effecten van albiglutide

<sup>2</sup> Bcfi

<sup>3</sup> Samenvatting van de Productkenmerken van Eperzan

### 11.3 Dulaglutide<sup>4</sup>

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

Tabel 2 : frequentie van ongewenste effecten van dulaglutide

\*Gedocumenteerde, symptomatische hypoglycemie en bloedglucose ≤ tot 3.9 mmol/L

§Alleen dosis dulaglutide 1.5 mg. Met dulaglutide 0.75 mg traden de bijwerkingen op in de frequentie van de eerstvolgende lagere incidentiegroep.

### 11.4 Exenatide 2x/dag<sup>5</sup>

Systeem/orgaanklasse/bijwerking	Frequentie van optreden					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>						
Anafylactische reactie					X3	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>						
Hypoglycemie (met metformine en een sulfonureumderivaat) <sup>2</sup>	X1					
Hypoglycemie (met een	X1					

<sup>4</sup> Samenvatting van de Productkenmerken van Trulicity

<sup>5</sup> Samenvatting van de Productkenmerken van Byetta

sufonylureumderivaat)						
Verminderde eetlust		X1				
Uitdroging, doorgaans als gevolg van misselijkheid, braken en/of diarree				X3		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>						
Hoofdpijn <sup>2</sup>		X1				
Duizeligheid		X1				
Stoornis in de smaakvorming			X3			
Slaperigheid				X3		
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>						
Ingewandenobstructie				X4		
Misselijkheid	X1					
Braken	X1					
Diarree	X1					
Dyspepsie		X1				
Buikpijn		X1				
Gastro-oesofageale refluxziekte		X1				
Abdominale distensie		X1				
Acute pancreatitis				X3		
Oprispingen			X3			
Obstipatie			X3			
Flatulentie			X3			
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>						
Hyperhidrose <sup>2</sup>		X1				
Alopecia				X3		
Vlekkerige en pukkelvormige huiduitslag				X3		
Jeuk en/of urticaria				X3		
Angioneurotisch oedeem				X3		
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>						
Veranderde nierfunctie, waaronder acuut nierfalen, verslechterd chronisch nierfalen, nierinsufficiëntie, toegenomen serumcreatinine				X3		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>						
Schrikachtigheid		X1				
Asthenie <sup>2</sup>		X1				
Reacties op de injectieplaats		X1,3				
<b>Onderzoeken</b>						
Gewichtsafname		X1				
Verhoogd international normalised ratio bij gelijktijdig gebruik met warfarine, in sommige rapportages geassocieerd met bloedingen						X

Tabel 3 : frequentie van ongewenste effecten van exenatide 2x/dag

X1 Gegevens afkomstig van comparator gecontroleerde fase 3-onderzoeken versus placebo, insuline glargine of 30 % oplosbaar insuline aspart/ 70 % insuline aspart protamine in kristallijne vorm (bifasisch insuline aspart) waarin de patiënten naast Byetta of een comparator metformine, thiazolidinedionen of sulfonylureumderivaten kregen toegediend. (N= 1788 met Byetta behandelde intent-to-treat (ITT) patiënten.) De gegevens uit een studie van 30 weken waarin Byetta werd vergeleken met insuline lispro, indien toegevoegd aan bestaande basale insuliner therapie (insuline glargine), werden niet meegenomen.

X2 In met insuline als comparator gecontroleerde onderzoeken waarin metformine en een sulfonylureumderivaat gelijktijdig werden toegediend, was voor patiënten behandeld met insuline en Byetta de incidentie ten aanzien van deze bijwerkingen vergelijkbaar.

X3 Bijwerkingen gemeld na het op de markt brengen van het product

X4 Incidentie op basis van Byetta klinische studie-database n=5227 (inclusief alle afgeronde langlopende studies naar werkzaamheid en veiligheid)

## 11.5 Exenatide 1x/week<sup>6</sup>

Systeem/orgaanklasse/bijwerking	Frequentie van optreden					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>						
Anafylactische reactie						X2
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>						
Hypoglycemie (met sulfonureumderivaat)	X1,3					
Verminderde eetlust		X1,3				
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>						
Hoofdpijn		X1,3				
Duizeligheid		X1,3				
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>						
Acute pancreatitis						X2
Misselijkheid	X1,3					
Braken	X1,3					
Diarree	X1,3					
Dyspepsie		X1,3				
Abdominale pijn		X1,3				
Gastro-oesofageale refluxziekte		X1,3				
Abdominale distensie		X1				
Eructatie		X1				
Obstipatie	X1					
Flatulentie		X1,3				
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>						
Veranderde nierfunctie, inclusief acuut nierfalen, verslechterd chronisch nierfalen, nierinsufficiëntie, toegenomen						X2

<sup>6</sup> Samenvatting van de Productkenmerken van Bydureon

serumcreatinine						
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>						
Maculaire en papulaire uitslag						X2
Pruritus en/of urticaria			X1			
Angioneurotisch oedeem						X2
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>						
Injectieplaats pruritus	X1					
Vermoeidheid		X1,3				
Injectieplaats erytheem		X1				
Injectieplaats uitslag		X1				
Somnolentie		X1				

Tabel 4 : frequentie van ongewenste effecten van exenatide 1x/week

X1 Mate van voorkomen gebaseerd op klinische studiedata met BYDUREON. n=592 totaal, (patiënten op sulfonylureumderivaat n=135).

X2 Mate van voorkomen gebaseerd op spontaan gemelde gegevens met BYDUREON.

X3 Bijwerkingen lagen in de exenatide tweemaal daags behandelgroep in hetzelfde frequentie-interval.

## 11.6 Liraglutide<sup>7</sup>

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van optreden				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	zelden	Zeer zelden
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Rhinofaryngitis Bronchitis			
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>				Anafylactische reacties	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Hypoglycemie Anorexie Eetlustafname	Dehydratie		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Hoofdpijn Duizeligheid			
<b>Hartaandoeningen</b>		Verhoogde hartslag			
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Misselijkheid Diarree	Braken Dyspepsie Pijn in de bovenbuik Obstipatie Gastritis		Darmbstructie	Pancreatitis (inclusief necro)

<sup>7</sup> Samenvatting van de Productkenmerken van Victoza

		Flatulentie Abdominale distensie Gastro-oesofageale refluxziekte Abdominale klachten Kiespijn			tisere nde pancr eatiti s)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Rash	Urticaria Pruritus		
<b>Nier- en urinwegaandoeningen</b>			Nier- insufficiën tie Acuut nierfalen		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Moeheid Reacties op de injectieplaats	Malaise		

Tabel 5 : frequentie van ongewenste effecten van liraglutide

## 11.7 Lixisinatide<sup>8</sup>

Systeem/orgaanklasse/bijwerking	Frequentie van optreden		
	Zeer vaak	Vaak	Soms
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Griep Bovenste- luchtweginfectie Cystitis Virale infectie	
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			Anafylactische reactie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Hypoglycemie (in combinatie met een sulfonylureumderivaat en/of een basale insuline)	Hypoglycemie (in combinatie met alleen metformine)	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Duizeligheid Somnolentie	
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Nausea Braken Diarree	Dyspepsie	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			Urticaria
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</b>		Rugpijn	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Pruritus op de injectieplaats	

Tabel 6 : frequentie van ongewenste effecten van lixisenatide

<sup>8</sup> Samenvatting van de Productkenmerken van Lyxumia





## 12 Referenties

1. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64:1283-93.
2. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8:88.
3. Schumi J, Wittes JT. Through the looking glass: understanding non-inferiority. *Trials* 2011;12:106.
4. Siddiqui O, Hung HM, O'Neill R. MMRM vs. LOCF: a comprehensive comparison based on simulation study and 25 NDA datasets. *Journal of biopharmaceutical statistics* 2009;19:227-46.
5. Lane P. Handling drop-out in longitudinal clinical trials: a comparison of the LOCF and MMRM approaches. *Pharmaceutical statistics* 2008;7:93-106.
6. Wiens BL, Rosenkranz GK. Missing Data in Noninferiority Trials. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2013;5:383-93.
7. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2015;21 Suppl 1:1-87.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 2016.
9. Committee CDACPGE. Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Canadian journal of diabetes* 2013;37:suppl. 1.
10. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K. RICHTLIJN VOOR GOEDE MEDISCHE PRAKTIJKVOERING. DIABETES MELLITUS TYPE 2. Antwerpen: Domus Medica; 2015.
11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2015;38:140-9.
12. The Task Force on diabetes p-d, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD),. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. . 2013.
13. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. Clinical guideline update (NG 28) [guideline]2015.
14. European Renal Best Practice. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015;30:ii1-ii142.
15. Nauck MA, Stewart MW, Perkins C, Jones-Leone A, Yang F, Perry C, et al. Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetologia* 2016;59:266-74.
16. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes care* 2014;37:2141-8.
17. Home PD, Shamanna P, Stewart M, Yang F, Miller M, Perry C, et al. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:179-87.

18. Weissman PN, Carr MC, Ye J, Cirkel DT, Stewart M, Perry C, et al. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. *Diabetologia* 2014;57:2475-84.
19. Reusch J, Stewart MW, Perkins CM, Cirkel DT, Ye J, Perry CR, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled on pioglitazone, with or without metformin. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014;16:1257-64.
20. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2014;2:289-97.
21. Leiter LA, Carr MC, Stewart M, Jones-Leone A, Scott R, Yang F, et al. Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment: a randomized phase III study. *Diabetes care* 2014;37:2723-30.
22. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, Ratner RE, Ahren B, Chow FC, et al. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes care* 2014;37:2317-25.
23. Karagiannis T, Liakos A, Bekiari E, Athanasiadou E, Paschos P, Vasilakou D, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:1065-74.
24. Fisher M, Petrie MC, Ambery PD, Donaldson J, Ye J, McMurray JJ. Cardiovascular safety of albiglutide in the Harmony programme: a meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2015;3:697-703.
25. Umpierrez G, Tofe Povedano S, Perez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes care* 2014;37:2168-76.
26. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes care* 2014;37:2149-58.
27. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivanek Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:849-58.
28. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, Gonzalez JG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2014;384:1349-57.
29. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes care* 2015;38:2241-9.
30. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes care* 2014;37:2159-67.
31. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, Pintilei E, Fahrback JL, Jiang HH, et al. A 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once Weekly Dulaglutide Added on to Glimepiride in Type 2 Diabetes (AWARD-8). *Diabetes, obesity & metabolism* 2016.
32. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrback JL, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet (London, England)* 2015;385:2057-66.

33. Ferdinand KC, Botros FT, Atisso CM, Sager PT. Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovascular diabetology* 2016;15:38.
34. Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, Macconell LA, Okerson T, Wolka AM, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical therapeutics* 2008;30:1448-60.
35. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2005;28:1092-100.
36. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, Guerci B, Simo R, Basson BR, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2012;379:2270-8.
37. Simo R, Guerci B, Schernthaner G, Gallwitz B, Rosas-Guzman J, Dotta F, et al. Long-term changes in cardiovascular risk markers during administration of exenatide twice daily or glimepiride: results from the European exenatide study. *Cardiovascular diabetology* 2015;14:116.
38. Derosa G, Putignano P, Bossi AC, Bonaventura A, Querci F, Franzetti IG, et al. Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *European journal of pharmacology* 2011;666:251-6.
39. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F, et al. Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes. *Diabetes technology & therapeutics* 2010;12:233-40.
40. Rosenstock J, Raccah D, Koranyi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes care* 2013;36:2945-51.
41. Gallwitz B, Bohmer M, Segiet T, Molle A, Milek K, Becker B, et al. Exenatide twice daily versus premixed insulin aspart 70/30 in metformin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized 26-week study on glycemic control and hypoglycemia. *Diabetes care* 2011;34:604-6.
42. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2004;27:2628-35.
43. Apovian CM, Bergenstal RM, Cuddihy RM, Qu Y, Lenox S, Lewis MS, et al. Effects of exenatide combined with lifestyle modification in patients with type 2 diabetes. *The American journal of medicine* 2010;123:468 e9-17.
44. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet (London, England)* 2009;374:39-47.
45. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes care* 2005;28:1083-91.
46. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007;50:259-67.
47. Bergenstal R, Lewin A, Bailey T, Chang D, Gylvin T, Roberts V, et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 versus exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and a sulfonylurea. *Current medical research and opinion* 2009;25:65-75.
48. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widell MH, Brodows RG, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2005;143:559-69.

49. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet (London, England)* 2008;372:1240-50.
50. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96:1301-10.
51. Davies MJ, Donnelly R, Barnett AH, Jones S, Nicolay C, Kilcoyne A. Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2 diabetes: results of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2009;11:1153-62.
52. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 2011;154:103-12.
53. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2014;37:2763-73.
54. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, Maggs D, Adams J, Cersosimo E, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:268-75.
55. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, Gonzalez JG, Chan M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes care* 2012;35:252-8.
56. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet (London, England)* 2010;376:431-9.
57. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet (London, England)* 2013;381:117-24.
58. Davies M, Heller S, Sreenan S, Sapin H, Adetunji O, Tahbaz A, et al. Once-weekly exenatide versus once- or twice-daily insulin detemir: randomized, open-label, clinical trial of efficacy and safety in patients with type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulfonylureas. *Diabetes care* 2013;36:1368-76.
59. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet (London, England)* 2010;375:2234-43.
60. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Guerci B, MacConell L, Haber H, et al. Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. *Diabetes care* 2012;35:683-9.
61. Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, Stranks S, Han J, Malloy J, et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2014;2:464-73.
62. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet (London, England)* 2009;373:473-81.
63. Garber A, Henry RR, Ratner R, Hale P, Chang CT, Bode B. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, provides sustained improvements in glycaemic control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2011;13:348-56.

64. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes care* 2009;32:84-90.
65. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Thomsen AB, Daring M, Shah N, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013;15:204-12.
66. Charbonnel B, Steinberg H, Eymard E, Xu L, Thakkar P, Prabhu V, et al. Efficacy and safety over 26 weeks of an oral treatment strategy including sitagliptin compared with an injectable treatment strategy with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a randomised clinical trial. *Diabetologia* 2013;56:1503-11.
67. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet (London, England)* 2010;375:1447-56.
68. Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *International journal of clinical practice* 2011;65:397-407.
69. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes care* 2016.
70. Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2009;26:268-78.
71. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2046-55.
72. D'Alessio D, Haring HU, Charbonnel B, de Pablos-Velasco P, Candelas C, Dain MP, et al. Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:170-8.
73. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015;314:687-99.
74. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, Rossing P, Scott D, Shamkhalova MS, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes care* 2016;39:222-30.
75. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, Lahtela JT, de Loreda L, Tornøe K, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:1056-64.
76. Lind M, Hirsch IB, Tuomilehto J, Dahlqvist S, Ahren B, Torffvit O, et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *BMJ (Clinical research ed)* 2015;351:h5364.
77. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016.
78. Bolli GB, Munteanu M, Dotsenko S, Niemoeller E, Boka G, Wu Y, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2014;31:176-84.

79. Ahren B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, Saubadu S, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M). *Diabetes care* 2013;36:2543-50.
80. Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Guo H, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes, obesity & metabolism* 2013;15:1000-7.
81. Rosenstock J, Hanefeld M, Shamanna P, Min KW, Boka G, Miossec P, et al. Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycemia in type 2 diabetes inadequately controlled on a sulfonylurea with or without metformin (GetGoal-S). *Journal of diabetes and its complications* 2014;28:386-92.
82. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes care* 2013;36:2489-96.
83. Riddle MC, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Silvestre L, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes care* 2013;36:2497-503.
84. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, et al. Prandial Options to Advance Basal Insulin Glargine Therapy: Testing Lixisenatide Plus Basal Insulin Versus Insulin Glulisine Either as Basal-Plus or Basal-Bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes care* 2016.
85. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *The New England journal of medicine* 2015;373:2247-57.
86. Bolen S, Tseng E, Hutfless S, Segal JB, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. *Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update 2016*.
87. Su B, Sheng H, Zhang M, Bu L, Yang P, Li L, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2015;48:107-15.
88. Driessen JH, Henry RM, van Onzenoort HA, Lalmohamed A, Burden AM, Prieto-Alhambra D, et al. Bone fracture risk is not associated with the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a population-based cohort analysis. *Calcified tissue international* 2015;97:104-12.
89. Htoo PT, Buse JB, Gokhale M, Marquis MA, Pate V, Sturmer T. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on colorectal cancer incidence and its precursors. *European journal of clinical pharmacology* 2016.
90. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes research and clinical practice* 2012;98:271-84.
91. Knapen LM, van Dalem J, Keulemans YC, van Erp NP, Bazelier MT, De Bruin ML, et al. Use of incretin agents and risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016;18:258-65.
92. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ (Clinical research ed)* 2014;348:g2366.
93. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes research and clinical practice* 2014;103:269-75.
94. Li L, Li S, Liu J, Deng K, Busse JW, Vandvik PO, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMC cardiovascular disorders* 2016;16:91.

95. Wang T, Wang F, Zhou J, Tang H, Giovenale S. Adverse Effects of Incretin-based Therapies on Major Cardiovascular and Arrhythmia Events: Meta-analysis of Randomized Trials. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2016.







Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,  
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV