

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

## PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE EFFICIENTE DU DIABÈTE DE TYPE 2 EN PREMIÈRE LIGNE DE SOINS

Revue systématique de la  
littérature scientifique:  
document de synthèse

**Réunion de consensus**  
29 novembre 2012  
AUDITORIUM LIPPENS (BIBLIOTHEQUE ROYALE)  
BRUXELLES

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

### **Chercheurs**

Hera Decat, MD, *vzw Farmaka asbl*

Griet Goesaert, MD, *vzw Farmaka asbl*

Hilde Habraken, Lic, *vzw Farmaka asbl*

Gerben Vandermeiren, MD, *vzw Farmaka asbl*

### **Comité de lecture**

Thibault Richard, MD, *Interniste Endocrinologue, Service de Médecine Interne, C.H.U. Charleroi*

Michel Roland, MD, *Médecin Généraliste, Département Médecine Générale, ULB*

Michel Vanhaeverbeek, MD, *Interniste Endocrinologue et Maître de Stage, Service de Médecine Interne, C.H.U. Charleroi; Titulaire Epidémiologie et Statistique Médicale, Faculté de Médecine Université de Mons*

Alain Vanmeerhaeghe, MD, *Interniste Pneumologue, Service de Médecine Interne, C.H.U. Charleroi*

### **Secrétariat et informatique**

Stijn Dumon, *vzw Farmaka asbl*

Tessa Gilliet, *vzw Farmaka asbl*

### **Traduction**

Dynamics Translations

Wilkens c.s.

Sophie Vanderdonck, *vzw Farmaka asbl*

## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>7</b>
<b>1. MÉTHODOLOGIE.....</b>	<b>9</b>
1.1. INTRODUCTION ET FORMULATION DE LA QUESTION .....	9
1.1.1. <i>Questions au jury</i> .....	9
1.1.2. <i>Mission du groupe de littérature</i> .....	10
1.2. STRATÉGIE DE RECHERCHE.....	14
1.2.1. <i>Principes de recherche systématique</i> .....	14
1.2.2. <i>Détails concernant la stratégie de recherche</i> .....	15
1.3. PROCÉDURE DE SÉLECTION.....	16
1.4. ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES PREUVES DISPONIBLES .....	17
1.5. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS D'ÉTUDE.....	21
<b>2. CONSIDÉRATIONS CRITIQUES DU COMITÉ DE LECTURE ET DU GROUPE DE LITTÉRATURE.....</b>	<b>23</b>
<b>3. RÉSUMÉ DES GUIDELINES .....</b>	<b>27</b>
3.1. CRITERIA FOR GUIDELINE SELECTION.....	27
3.2. DIABETES .....	27
3.2.1. <i>Selected guidelines</i> .....	27
3.2.2. <i>Levels of evidence / grades of recommendation</i> .....	28
3.2.3. <i>Included populations – Interventions – Outcomes</i> .....	34
3.2.4. <i>Members of development group - Target population</i> .....	35
3.2.5. <i>Recommendations</i> .....	36
3.3. PREDIABETES.....	41
3.3.1. <i>Selected guidelines</i> .....	41
3.3.2. <i>Levels of evidence / grades of recommendation</i> .....	41
3.3.3. <i>Definition of prediabetes – Interventions</i> .....	43
3.3.4. <i>Members of development group - Target population</i> .....	44
3.3.5. <i>Recommendations</i> .....	45
3.4. CONCLUSIONS FROM GUIDELINES .....	47
<b>4. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS: VALEUR CIBLE D'HBA1C: CONTRÔLE INTENSIF VS CONTRÔLE STANDARD .....</b>	<b>49</b>
4.1. SULPHONYLURÉE OU INSULINE (CONTRÔLE INTENSIF) VS RÉGIME (CONTRÔLE STANDARD) .....	51
4.2. METFORMINE (CONTRÔLE INTENSIF) VS RÉGIME (CONTRÔLE STANDARD) .....	52
4.3. CONTRÔLE INTENSIF (HBA1C <6.0%) VS CONTRÔLE STANDARD (7.0-7.9%) .....	54
4.4. CONTRÔLE INTENSIF (HBA1C <6.5%) VS CONTRÔLE STANDARD.....	55
4.5. CONTRÔLE INTENSIF VS CONTRÔLE STANDARD (DIFFÉRENCE DE 1,5% DE L'HBA1C ENTRE LES GROUPES).....	56
4.6. MÉTA-ANALYSE: CONTRÔLE INTENSIF VS CONTRÔLE STANDARD .....	57
<b>5. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS: DIABÈTE DE TYPE 2: MONOTHÉRAPIE .....</b>	<b>59</b>
5.1. MONOTHÉRAPIE VS PLACEBO .....	61
5.1.1. <i>Metformine vs placebo</i> .....	63
5.1.1.1. <i>Critères de jugement forts. UKPDS34: Metformine (traitement intensif) vs régime (traitement traditionnel)</i> .....	63
5.1.2. <i>Sulphonylurée vs placebo</i> .....	65
5.1.2.1. <i>Critères de jugement forts: UKPDS33: Sulphonylurée ou insuline vs régime</i> .....	66
5.1.3. <i>Répaglinide vs placebo</i> .....	67
5.1.4. <i>Pioglitazone vs placebo</i> .....	68
5.1.5. <i>Linagliptine vs placebo</i> .....	69

5.1.6. Saxagliptine vs placebo .....	70
5.1.7. Sitagliptine vs placebo.....	71
5.1.8. Vildagliptine vs placebo.....	72
5.1.9. Agonistes de la GLP-1 vs placebo .....	73
5.1.10. Insuline vs placebo.....	73
5.2. MONOTHÉRAPIE VS MONOTHÉRAPIE.....	75
<b>6. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS: DIABÈTE DE TYPE 2: BITHÉRAPIE.....</b>	<b>81</b>
6.1. BITHÉRAPIE VS MONOTHÉRAPIE .....	83
6.1.1. Sulphonylurée + metformine vs placebo + metformine.....	85
6.1.2. Répaglinide + metformine vs placebo + metformine.....	86
6.1.3. Pioglitazone + metformine vs placebo + metformine.....	86
6.1.4. Critères de jugement forts: PROactive. Pioglitazone vs placebo, ajouté à un traitement existant ....	87
6.1.5. Linagliptine + metformine vs placebo + metformine.....	89
6.1.6. Saxagliptine + metformine vs placebo + metformine.....	90
6.1.7. Sitagliptine + metformine vs placebo + metformine .....	91
6.1.8. Vildagliptine + metformine vs placebo + metformine .....	92
6.1.9. Exénatide + metformine vs placebo + metformine.....	94
6.1.10. Liraglutide + metformine vs placebo + metformine .....	95
6.1.11. Insuline + metformine vs placebo + metformine .....	96
6.1.12. Critères de jugement forts: Insuline glargine ajouté au traitement existant vs traitement standard .....	97
6.1.13. Critères de jugement forts: UKPDS 34bis. Sulphonylurée + metformine vs sulphonylurée.....	99
6.1.14. Linagliptine + sulphonylurée vs placebo + sulphonylurée.....	100
6.2. BITHÉRAPIE VS BITHÉRAPIE.....	101
6.2.1. Pioglitazone + metformine vs sulphonylurée + metformine.....	103
6.2.1.1. Pioglitazone + metformine vs gliclazide+ metformine.....	103
6.2.1.2. Pioglitazone + metformine vs glimépiride + metformine .....	104
6.2.2. Inhibiteurs de la DPP-4 + metformine vs sulphonylurée + metformine.....	105
6.2.2.1. Linagliptine + metformine vs glimépiride + metformine .....	105
6.2.2.2. Saxagliptine + metformine vs glipizide + metformine.....	107
6.2.2.3. Sitagliptine + metformine vs glimépiride + metformine .....	108
6.2.2.3. bis. Summary and conclusions. Sitagliptine + metformine vs glimépiride + metformine .....	108
6.2.2.4. Sitagliptine + metformine vs glipizide + metformine .....	109
6.2.2.5. Vildagliptine + metformine vs gliclazide + metformine .....	111
6.2.2.6. Vildagliptine + metformine vs glimépiride + metformine.....	112
6.2.3. Inhibiteurs de la DPP-4 + metformine vs pioglitazone + metformine.....	113
6.2.3.1. Vildagliptine + metformine vs pioglitazone + metformine .....	113
6.2.4. Inhibiteurs de la DPP-4 + metformine vs insuline + metformine .....	115
6.2.4.1. Insuline glargine + metformine vs sitagliptine + metformine .....	115
6.2.5. Analogues du GLP-1 + metformine vs sulphonylurée + metformine.....	116
6.2.5.1. Exénatide + metformine vs glimépiride+ metformine.....	116
6.2.5.2. Liraglutide + metformine vs glimépiride + metformine .....	118
6.2.6. Analogues du GLP-1 + metformine vs inhibiteurs de la DPP-4 + metformine.....	120
6.2.6.1. Liraglutide + metformine vs sitagliptine + metformine .....	120
6.2.7. Analogues de la GLP-1 + metformine vs insuline + metformine.....	122
6.2.8. Analogues insuliniques à longue durée d'action + metformine vs Insuline NPH + metformine.....	122
6.3. META-ANALYSES: BITHÉRAPIE.....	123
<b>7. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS: DIABÈTE DE TYPE 2: TRITHÉRAPIE.....</b>	<b>125</b>
7.1. TRITHÉRAPIE VS BITHÉRAPIE .....	127

7.1.1. Exénatide + metformine + sulphonylurée vs placebo + metformine + sulphonylurée .....	129
7.1.2. Liraglutide + metformine + sulphonylurée vs placebo + metformine + sulphonylurée .....	130
7.2. TRITHÉRAPIE VS TRITHÉRAPIE .....	131
7.2.1. Exénatide + metformine + sulphonylurée vs insuline glargine + metformine + sulphonylurée .....	133
7.2.2. Liraglutide + metformine + sulphonylurée vs insuline glargine + metformine + sulphonylurée .....	135
7.2.3. Analogues insuliniques à longue durée d'action + metformine + sulphonylurée vs insuline NPH + metformine + sulphonylurée .....	137
7.2.4. Analogues insuliniques à longue durée d'action + traitement existant vs Insuline NPH + traitement existant .....	138
7.2.4.1. Insuline glargine + traitement existant vs Insuline NPH + traitement existant .....	138
7.2.4.2. Insuline détémir + traitement existant versus insuline NPH + traitement existant .....	140
<b>8. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS: PRÉDIABÈTE .....</b>	<b>141</b>
8.1. PRÉDIABÈTE: METFORMINE VS PLACEBO OU INTERVENTION SUR LE STYLE DE VIE .....	143
8.2. PRÉDIABÈTE: PIOGLITAZONE VS PLACEBO .....	145
8.3. PRÉDIABÈTE: ANALOGUES DE LA GLP-1 VS PLACEBO OU INTERVENTION SUR LE STYLE DE VIE .....	147
8.4. PRÉDIABÈTE: INSULINE GLARGINE AJOUTÉ AU TRAITEMENT EXISTANT VS TRAITEMENT STANDARD .....	148
<b>9. EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS ANTIDIABÉTIQUES .....</b>	<b>151</b>
9.1. EFFETS INDÉSIRABLES DE LA METFORMINE .....	151
9.2. EFFETS INDÉSIRABLES DES SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS .....	153
9.3. EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉGLITINIDES .....	154
9.4. EFFETS INDÉSIRABLES DE LA PIOGLITAZONE .....	155
9.5. EFFETS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DE LA DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 .....	157
9.6. EFFETS INDÉSIRABLES DES AGONISTES DU GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 .....	159
9.7. EFFETS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE .....	160
9.8. EFFETS INDÉSIRABLES DE L'INSULINE (À LONGUE DURÉE D' ACTION) .....	161
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>165</b>
<b>APPENDIX 1: TABLEAU DE CONVERSION HBA1C % → MMOL/MOL .....</b>	<b>171</b>



## Liste des abréviations

ACS: acute coronary syndrome  
AE: adverse events  
AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality  
ALT: Alanine aminotransferase  
AP: alkaline phosphatase  
ARR: absolute risk reduction  
AST: Aspartate aminotransferase  
Bid: twice a day  
CI : confidence interval  
CO: crossover RCT  
DMII: diabetes mellitus type 2  
DM2: diabetes mellitus type 2  
DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4  
FAS: functional analysis set  
FPG: fasting plasma glucose  
GGT: gamma glutamyl transpeptidase  
GI: Gastrointestinal  
GLA: glucose lowering agents  
GLP-1 Glucagon-like peptide-1  
HbA1c : Hemoglobin A1c  
HR: Hazard ratio  
IGT: impaired glucose tolerance  
ITT: intention-to-treat analysis  
IU: International units  
Kg: Kilograms  
LOCF: last observation carried forward  
MA: meta-analysis  
mg/dL: Milligrams per deciliter  
MI :Myocardial infarction  
n: number of patients  
NNH: number needed to harm  
NNT: number needed to treat  
NPH: Neutral protamine Hagedorn  
NR: not reported  
NS: not statistically significant  
NT: no statistical test  
OAD: oral antidiabetic drug  
OHA: oral hypoglycemic agents  
OR: Odds ratio  
P: parallel RCT  
PE: primary endpoint  
PG: parallel group RCT  
Pla: placebo  
PP: per protocol  
PPS: per protocol set  
PVD: peripheral vascular disease  
Py (person years)

Qd: once a day  
RCT: Randomised controlled trial  
RR: Relative risk  
SU: sulfonylurea  
TNR: statistical test not reported  
TZD: thiazolidinediones  
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study



# 1. Méthodologie

## 1.1. Introduction et formulation de la question

Cette recherche de la littérature est exécutée en préparation de la conférence de consensus sur « Prise en charge médicamenteuse efficiente du diabète de type II en première ligne de soins » qui se tiendra le 29 novembre 2012.

La dernière conférence de consensus sur les antidiabétiques oraux date de 2003. Bien sûr, de nouvelles études et « evidence-based guidelines » sur le diabète de type 2 sont parues depuis lors. Ces dernières années, les recommandations de bonne pratique (evidence-based) pour la première ligne de soins choisissent quasi unanimement la metformine comme traitement initial chez la plupart des patients.

Plutôt que d'effectuer également une recherche systématique de la littérature sur la metformine comme traitement initial, le comité d'organisation a décidé de considérer la metformine comme un premier choix, sur base d'une étude et d'une analyse des guides de pratique récents. Avec cette recherche de la littérature et les questions au jury, le comité d'organisation souhaite surtout apporter des éclaircissements dans les situations où l'on ne peut pas donner de metformine ou lorsque la monothérapie par metformine est insuffisante.

### 1.1.1. Questions au jury

Les questions au jury sont formulées ainsi par le comité d'organisation de l'INAMI:

#### *Epidémiologie – norme glycémique*

##### **Question 1:**

- Pour évaluer l'efficacité en respectant la sécurité d'un traitement antidiabétique, quelle valeur d'HbA1c faut-il viser et en fonction de quelles caractéristiques du patient ?

#### *Traitement du diabète de type 2*

##### **MONOTHÉRAPIE**

##### **Question 2:**

- Quelles sont les **contre-indications** absolues et relatives de la metformine et quelles sont les alternatives ?

##### **Question 3:**

- Comment utiliser la metformine de manière optimale et quelles sont les alternatives en cas d'intolérance ?

##### **QUE FAIRE SI LA METFORMINE SEULE N'EST PAS SUFFISANTE?**

##### **Question 4:**

- Quels sont les antidiabétiques à associer à la metformine quand la cible thérapeutique n'est pas atteinte ?

##### **Question 5:**

- Quelles sont les indications d'associer une (des) insuline(s) et laquelle (lesquelles) initialement ?

### **Traitement du prédiabète**

#### **Question 6:**

- Prédiabète: quels sont les critères de définition et quelles sont les conséquences à long échéance en termes de survenue de diabète ET de morbidité cardiovasculaire ?

#### **Question 7:**

- En cas de prédiabète, quels antidiabétiques utiliser pour freiner un passage au diabète ET améliorer le pronostic cardiovasculaire ?

### **Mechanismes: avantages et inconvénients**

#### **Question 8:**

- Traitement du diabète de type 2 : facteurs d'amélioration et obstacles dans la pratique quotidienne?

## **1.1.2. Mission du groupe de littérature**

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

### **Population examinée**

Les populations suivantes doivent être examinées

- Adultes atteints de diabète de type 2
- Adultes atteints de prédiabète

### **Critères de jugement**

Les critères d'évaluation suivants doivent être débattus

- Diabète de type 2
  - Mortalité et évènements cardiovasculaires
  - Critères de jugement intermédiaires:
    - HbA1c
    - Perte de poids/influence sur le poids
  - Sécurité
    - Incidence de cancer
    - Autres critères de sécurité importants
- Prédiabète
  - Les mêmes critères de jugement que le diabète de type 2, complété par
  - Apparition/évolution vers diabète de type 2

### **Interventions: traitement médicamenteux**

Seuls les produits avec une indication enregistrée en Belgique ou qui seront mis sur le marché belge dans un proche avenir doivent être discutés. Les médicaments suivants doivent être inclus dans la revue de la littérature

- Biguanides: metformine
- Sulfamides hypoglycémisants: glibenclamide, gliclazide, glimépiride, glipizide, gliquidone
- Glinides: répaglinide
- Thiazolidinediones: pioglitazone
- Inhibiteurs DPP-4 (gliptines): saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine, linagliptine
- Incrétinomimétiques: exénatide, liraglutide
- Insulines: uniquement les insulines à durée d'action intermédiaire : insuline-isophane (NPH) et analogues insuliniques à longue durée d'action: insuline glargine, insuline détémir

Les médicaments suivants ne doivent pas être inclus dans la revue de la littérature

- Acarbose
- Autres préparations d'insuline

Les interventions concernant le style de vie ne doivent pas être étudiées séparément, mais seulement en comparaison avec les interventions médicamenteuses.

### **Comparaisons à examiner: Diabète de type 2**

#### **- Cibles d'HbA1c**

Les études qui comparent plusieurs cibles d'HbA1c qui rapportent des critères de jugement forts en tant que critère de jugement primaire.

#### **- Monothérapie : Alternatives à la metformine**

Les comparaisons suivantes doivent figurer dans la revue de la littérature (marqué en gris).

	Met	SU	Glin	TZD	DPP-4	GlP-1	Ins
Placebo	(1)	(2)					

(1) Uniquement critères forts

(2) Uniquement les SU pouvant être utilisés en cas d'insuffisance rénale sévère

- **Traitement combiné: Que faire en cas d'échec de la monothérapie**

Les comparaisons suivantes doivent figurer dans la revue de la littérature (marqué en gris)<sup>1</sup>.

	Met + SU	Met+Glin	Met+TZD	Met+Dpp4	Met+Glp1	Met+Ins	SU+Dpp-4	Met+SU+Glp-1	Met+SU+Ins
Met									
Met+SU									
Met+Glin									
Met+TZD									
Met+DPP-4									
Met+Glp-1									
Met+Ins						(1)			
SU							(2)		
Met+SU+Glp-1									(1)
Met+SU+Ins									(1)

(1) Uniquement Ins NPH vs insuline à longue durée d'action (glargine ou détémir)

(2) Uniquement linagliptine

On s'intéresse à des études portant sur des patients qui étaient sous monothérapie (metformine). Les études portant sur des patients qui n'ont pas reçu de monothérapie avant le traitement combiné, ne seront pas incluses<sup>1</sup>.

**Comparaisons à examiner: Prédiabète**

Les comparaisons suivantes doivent figurer dans la revue de la littérature (marqué en gris).

	Met	SU	Glin	TZD	DPP-4	Glp-1	INS
Placebo							(1)
Interventions style de vie							

(1) L'essai ORIGIN a également été inclus à la demande du comité d'organisation

**Critères d'étude**

- Efficacité
  - o Design d'étude
    - RCT
    - Au moins en simple aveugle pour le traitement oral
    - Étude ouverte autorisée pour les médicaments injectables et les interventions concernant le style de vie
  - o Durée d'étude: minimum 24 semaines de traitement<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Une exception sur ces critères d'inclusion a pu être faite

- Pour les études incluses dans une méta-analyse, lorsque cette méta-analyse répond à une de nos questions de recherche
- Les études avec des critères de jugement forts en tant que critère primaire

- Nombre minimum de participants : minimum 200 pour les deux bras d'étude<sup>2</sup>. Dans les études à bras multiples était évalué le nombre de participants dans les comparaisons qui étaient pertinentes pour cette revue de la littérature.
- Sécurité:
  - Informations issues des RCTs précitées
  - Manuel Meyler's Side Effects of Drugs, Fifteenth Edition (pour la plupart des produits, nous avons consulté le Répertoire Commenté des Médicaments du CBIP, qui à son tour est e.a. basé sur le manuel Meyler's)
  - Informations supplémentaires issues de grandes études d'observation

### **Guides de Pratique Clinique (GPC)**

Uniquement les GPC évoquant des niveaux de preuves / recommandations.

Uniquement les GPC à partir de 2008.

Les GPC sélectionnés en concertation avec le comité d'organisation et sur base de leur pertinence pour la situation belge.

Sommaire des points communs et des contradictions.

Indiquer si d'autres professions paramédicales (pharmaciens, infirmiers,...) ou des patients ont contribué à/évalué les GPC, et si ces GPC s'adressent à ces groupes.

## 1.2. Stratégie de recherche

### 1.2.1. Principes de recherche systématique

En procédant par paliers, nous avons fait une recherche systématique de la littérature pertinente:

- Dans un premier temps, nous avons consulté les sources qui utilisent les données provenant de synthèses méthodiques, de méta-analyses et d'études originales et qui en plus les commentent, comme Clinical Evidence. Nous avons consulté les guides de pratique clinique (guidelines) à la recherche de références pertinentes supplémentaires.
- Dans un deuxième temps, nous avons recherché les synthèses méthodiques de grande envergure de producteurs fiables d'informations EBM (NICE, AHRQ,...) qui fournissent des réponses aux questions de recherche. Une ou plusieurs synthèse(s) méthodique(s) ont été sélectionnées comme document de base. Les références de publications pertinentes ont été recherchées manuellement.
- Dans un troisième temps, nous avons recherché de façon systématique les études randomisées et contrôlées en (double) aveugle (RCTs), les méta-analyses et synthèses méthodiques plus petites, parues après la date de recherche des synthèses méthodiques sélectionnées.

Les *banques de données électroniques* suivantes ont été consultées:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library

Les guides de pratique clinique ou *recommandations de bonne pratique* ont été recherchés au départ des liens vers les « evidence-based guidelines », disponibles sur le site web de vzw Farmaka asbl ([www.farmaka.be](http://www.farmaka.be)). Cette section contient des liens vers les guides de pratique clinique nationaux et les guides de pratique clinique internationaux les plus consultés, ainsi que des liens vers des « moteurs de recherche de guide de pratique » comme le National Guideline Clearinghouse. Ils tous ont été analysés.

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

## 1.2.2. Détails concernant la stratégie de recherche

### Diabète de type 2

Les synthèses méthodiques ou méta-analyses suivantes ont été sélectionnées. Ensuite, nous avons consulté Medline (Pubmed) pour rechercher les RCTs parues après la date de recherche de ces publications.

- Bennett WL,. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27. (Prepared by Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0018.) AHRQ Publication No. 11-EHC038-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2011. Available at: [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).

Pour les comparaisons qui n'ont pas été incluses dans la synthèse ci-dessus, on a eu recours aux références du guide de pratique suivant, développé sur base d'une synthèse méthodique de la littérature de qualité.

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. National clinical guideline 116. March 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

Afin de retrouver les RCTs parues après la date de recherche des publications ci-dessus, une recherche systématique a été exécutée dans Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Dans certains cas, lorsque les synthèses méthodiques / méta-analyses ne suffisaient pas (p.ex. pas d'analyse de tous les produits), des RCTs supplémentaires (parues avant la date de recherche) ont été recherché.

Les mots-clés suivants ont été utilisés:

("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR NIDDM OR (diabetes AND ("type II" OR "type 2")))  
AND

(Metformin\* OR Glibenclamide OR glyburide OR Gliclazide OR Glimepiride OR Glipizide OR  
Gliquidone OR sulfonylurea OR sulphonylurea OR meglitinide OR repaglinide OR "NPH insulin" OR  
glargine OR detemir OR (insulin AND (long acting OR intermediate acting OR isophane)) OR  
Pioglitazone OR Sitagliptin\* OR Saxagliptin\* OR Vildagliptin\* OR linagliptin\* OR dpp-4 OR dpp4 OR  
dpp-iv OR "glucagon-like peptide 1" OR Exenatide OR Liraglutide[Title/Abstract])

AND

(randomized controlled trial OR random\*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[sb] OR  
medline[TIAB])

Filters: Publication date from 2009/11/01

Date de clôture de la recherche: 2012/07/12

## **Prédiabète**

Les synthèses méthodiques suivantes ont été sélectionnées. Ensuite, nous avons consulté Pubmed pour rechercher les RCTs parues après la date de recherche de ces publications.

- ScHARR Public Health Collaborating Centre. Preventing the progression of pre-diabetes to type 2 diabetes in adults. Systematic review and meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. 2012. Commissioned by NICE Centre for Public Health Excellence.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12163/57043/57043.pdf>

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

Les mots-clés suivants ont été utilisés:

((prediabetes OR pre-diabetes OR impaired glucose tolerance OR impaired fasting glucose[Title/Abstract])  
OR  
(("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR NIDDM OR (diabetes AND ("type II" OR "type 2"))) AND Prevention))  
AND  
(pioglitazone OR metformin OR exenatide OR liraglutide[Title/Abstract])  
AND  
(randomized controlled trial OR random\*[TIAB] OR controlled clinical trial OR systematic[*sb*] OR medline[TIAB])  
Filters: Publication date from 2011/07/01

Date de clôture de la recherche: 2012/07/12

### **1.3. Procédure de sélection**

Nous avons appliqué les critères d'inclusion suivants lors de la sélection des *méta-analyses* et des *synthèses méthodiques (systematic reviews)*:

- concordance entre la question abordée dans la publication et la problématique de notre recherche dans la littérature
- stratégie de recherche systématique
- inclusion d'études randomisées et contrôlées
- mention d'un résultat clinique pertinent

Les critères d'inclusion pour les *études randomisées contrôlées (RCTs)* sont mentionnés plus haut dans le §1 avec mention des interventions, critères de jugement et d'étude pertinents.



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

Diverses publications ont été exclues pour des raisons pratiques:

- les publications non disponibles en bibliothèque en Belgique
- les publications dans des langues autres que celles d'Europe de l'Ouest.

## 1.4. Évaluation de la qualité des preuves disponibles

Afin d'évaluer la qualité des preuves disponibles, nous avons utilisé le système GRADE. Dans d'autres systèmes qui attribuent des «niveaux de preuves», les méta-analyses sont souvent perçues comme le plus haut niveau de preuve. Par contre, GRADE n'évalue que la qualité des études originales. La sommation ou non des résultats dans la méta-analyse n'a pas d'importance pour la qualité des preuves. Le système GRADE<sup>3,4,5</sup> évalue les points suivants:

<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

\* **Consistency** refers to the similarity of estimates of effect across studies. if there is important unexplained inconsistency in the results, our confidence in the estimate of effect for that outcome decreases. Differences in the direction of effect, the size of the differences in effect, and the significance of the differences guide the (inevitably somewhat arbitrary) decision about whether important inconsistency exists.

**\*\* Directness:** there are two types of indirectness of evidence. The first occurs when considering, for example, use of one of two active drugs. Although randomised comparisons of the drugs may be unavailable, randomised trials may have compared one drug with placebo and the other with placebo. Such trials allow indirect comparisons of the magnitude of effect of both drugs. Such evidence is of lower quality than would be provided by head to head comparisons of the drugs.

The second type of indirectness of evidence includes differences between the population, intervention, comparator to the intervention, and outcome of interest, and those included in the relevant studies.

**\*\*\*Imprecision:** When studies include relatively few patients and few events and thus have wide confidence intervals, a guideline panel will judge the quality of the evidence to be lower.

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

Dans cette recherche de la littérature, l'item «publication bias» et les items spécialement prévus pour les études d'observation du système GRADE (voir tableau ci-dessus) ne sont pas cotés. Cette version adaptée du système GRADE évalue donc les points suivants:

<b>Study design</b>	+ 4	RCT
<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>SUM</b>	4	HIGH quality of evidence
	3	MODERATE quality of evidence
	2	LOW quality of evidence
	1	VERY LOW quality of evidence

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

### ***Study design***

Toutes les études de cette recherche de la littérature (sauf les études sur la surveillance active du cancer de la prostate ) sont par définition des RCT (critères d'inclusion). « Study design » n'est donc pas repris séparément comme critère d'évaluation dans le rapport de synthèse pour cette raison.

### ***Study quality***

Le score Jadad est utilisé pour l'évaluation de la qualité méthodologique des RCTs, en plus d'une vérification si une analyse « intention-to-treat » (ITT, tous les patients randomisés en analyse d'efficacité) a été effectuée. Lorsqu'une méta-analyse ou synthèse méthodique a été utilisée, c'est surtout la qualité des études incluses qui a été évaluée. Ce n'est donc pas la qualité de la méta-

analyse / synthèse méthodique en soi qui joue un rôle dans l'évaluation GRADE, mais bien celle des RCTs incluses dans la méta-analyse / synthèse méthodique.

Score Jadad:

1	Was the study described as randomized (this includes the use of words such as randomly, random and randomization)?	Yes	1
		No	0
1a	If the method of generating the randomization sequence was described, was it adequate (table of random numbers, computer-generated, coin tossing, etc.) or inadequate (alternating, date of birth, hospital number, etc.)?	Not described / NA	0
		Adequate	1
		Inadequate	-1
2	Was the study described as double-blind?	Yes	1
		No	0
2a	If the method of blinding was described, was it adequate (identical placebo, active placebo, etc.) or inadequate (comparison of tablet vs injection with no double dummy)?	Not described / NA	0
		Adequate	1
		Inadequate	-1
3	Was there a description of withdrawals and drop-outs	Yes	1
		No	0

*(Tabel overgenomen van Duke University, Center for Clinical Health Policy Research. Drug Treatments for the Prevention of Migraine. AHCPR February 1999.)*

Application dans GRADE:

Au moins le principe suivant a été appliqué: 1 point de qualité a été déduit lorsqu'il y avait un problème avec la question 3 du score Jadad (« was there a description of withdrawals and drop-outs ? »). Étant donné que la « randomisation » était un critère d'inclusion, aucun point n'a été déduit, même si la méthode (niveau 1a et 2a du score Jadad) n'était pas décrite de façon adéquate. Mis à part le score Jadad, nous avons aussi vérifié si une analyse ITT avait été effectuée. Si ce n'était pas le cas, un autre point était alors déduit. Pour l'ITT, des points n'ont été déduit que si le suivi s'élevait à moins de 80%. Aucun point supplémentaire n'a été déduit si le pourcentage de suivi n'était pas connu.

Autres facteurs pouvant influencer l'évaluation : taux d'abandon modéré dans des études avec une incidence faible, problèmes de protocole d'étude, communication sélective des critères...

### **Consistency**

- Une bonne « consistency » signifie que plusieurs études obtiennent un résultat comparable ou convergent. S'il n'y a qu'une étude disponible, « consistency » ne peut être évalué. Ceci est mentionné dans le rapport de synthèse comme « NA » (not applicable).
- « Consistency » est apprécié par le groupe bibliographique et le comité de lecture sur base de l'ensemble des études disponibles. Pour ce faire, l'on a pris en compte les critères suivants:
  - Signification statistique

- Le sens de l'effet si la signification statistique n'est pas atteinte: si par exemple un effet statistiquement significatif est obtenu dans 3 études et est confirmé dans 2 autres études par un résultat dans le même sens mais non significatif statistiquement, alors ces résultats sont appelés « consistents ».
- Pertinence clinique: si par exemple 3 études trouvent une différence non significative et une 4<sup>e</sup> étude trouve un résultat statistiquement significatif, mais peu pertinent cliniquement, ces résultats sont appelés « consistents ».
- Pour les méta-analyses : hétérogénéité statistique démontrée.

### ***Directness***

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

### ***Imprecision***

Si des synthèses méthodiques ou méta-analyses sont incluses, reprenant à leur tour des études comptant moins de 40 patients par bras d'étude (pour une étude de permutation: moins de 40 patients pour l'étude complète), 1 point est alors déduit pour cause « d'imprécision ».

Pour les méta-analyses et lorsqu'il n'y a qu'une seule étude : un point est déduit en cas de puissance insuffisante (dépend aussi de la taille de l'échantillon).

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

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

## **1. 5. Résumé des résultats d'étude**

Le rapport complet comprend par question de recherche:

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

Le rapport de synthèse comprend par question de recherche:

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

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

## Références

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care.  
Website: <http://clinicalevidence.bmj.com>
2. Minerva is a journal for evidence-based medicine published in Belgium. Website: [www.minerva-ebm.be](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. Considérations critiques du comité de lecture et du groupe de littérature.**

### **Population**

Les critères d'inclusion des études étaient souvent très étroits, impliquant l'exclusion des patients présentant des comorbidités et un risque élevé de complications, telles qu'une néphropathie, une hépatopathie et une pathologie cardiovasculaire. Il en résulte que les résultats de ces études ne sont pas applicables à l'entière de la population souffrant de diabète de type 2.

L'âge maximal d'inclusion était généralement compris entre 75 et 80 ans. Néanmoins, les patients inclus étaient souvent d'âge moyen : la moyenne d'âge dans les études était de 50-60 ans. Le diabète est une affection chronique dont la prévalence augmente avec l'âge. On dispose de trop peu d'informations sur l'utilisation des antidiabétiques chez les personnes âgées (>75 ans).

### **Critères de jugement**

La grande majorité des études ont été conçues autour de critères de jugement intermédiaires ou de substitution. La plupart des études ont rapporté la variation de l'HbA1c, d'autres ont rapporté des critères de jugement glycémiqes et souvent également la variation du poids. Il n'est pas certain que ces marqueurs soient un bon reflet de la variation de résultats objectifs ou « forts » (« hard outcomes ») cliniquement importants.

Les données concernant des critères de jugement « forts » (« hard endpoints ») sont très peu nombreuses : de toutes les études incluses, seules 7 ont rapporté des critères forts comme critère de jugement primaire. Cinq de ces études étaient conçues pour évaluer la cible « optimale » d'HbA1c.

L'objectif des antidiabétiques, outre l'éviction d'une hyperglycémie symptomatique, est de réduire le risque d'affections cardiovasculaires, d'AVC, d'affections microvasculaires et de mortalité précoce . Cependant, les informations relatives à ces critères de jugement sont très peu nombreuses.

Les résultats d'innocuité ont généralement été rapportés sous forme d'effets indésirables, sans test statistique, ce qui ne nous fournit que des informations limitées sur l'innocuité des médicaments.

Les études rapportant uniquement des résultats de « qualité de vie » n'ont pas été incluses dans cette revue. Pourtant, la qualité de vie peut être un facteur décisif dans le choix du traitement. Ainsi, la qualité de vie peut par exemple être moins bonne avec l'insuline ou une valeur plus faible d'HbA1c ne peut pas forcément correspondre à une meilleure qualité de vie.

### **Durée d'étude**

La durée des études est souvent courte. Or, le diabète de type 2 est une affection chronique nécessitant habituellement l'administration à vie d'antidiabétiques et d'autres médicaments. Il est possible que certains effets indésirables ne se manifestent qu'après plusieurs années. L'obtention d'informations sur des critères de jugement « forts » et sur l'innocuité à long terme nécessite un suivi de plus longue durée.

### **Cadre d'étude**

Seules un petit nombre d'études ont clairement rapporté leur cadre exact. Pour la majorité des données, on ne sait pas si l'étude a été réalisée en première ou en deuxième ligne.

## Problèmes méthodologiques

- La quasi totalité des études a été sponsorisée par l'industrie.
- La qualité du modèle d'étude était souvent réduite par une description peu claire voire inexistante de la méthode de randomisation ou de mise en aveugle. Les études sur l'insuline ou les agonistes du GLP-1 ont suivi un modèle ouvert, tout comme les études qui ont évalué les interventions sur le mode de vie dans un bras. Ceci peut se comprendre vu la nature de l'intervention mais il en résulte une diminution de la qualité méthodologique de ces études.
- Les études utilisent souvent une période d'inclusion (« run-in ») (période d'inclusion sous placebo ou titrage/stabilisation du médicament), dans le but d'éviter l'inclusion de patients présentant des effets indésirables ou une mauvaise adhérence thérapeutique. Ceci réduit l'applicabilité des résultats d'études.
- Les études n'étaient pas initialement conçues pour évaluer l'innocuité.
- Les méta-analyses incluses étaient souvent évaluées comme étant de faible qualité (« low quality ») et n'ont qu'une applicabilité limitée en raison de l'hétérogénéité des interventions incluses et de l'inclusion d'études de faible qualité.

Le comité de lecture et le groupe de littérature souhaitent attirer l'attention sur les points suivants dans le cadre de l'évaluation critique des preuves issues de la littérature.

- Les études qui utilisent des critères de jugement composites nous posent plusieurs problèmes. Il arrive parfois que le critère de jugement soit composé à la fois d'événements graves (p.ex. mortalité) et d'événements moins graves, motivés par le clinicien (p.ex. nécessité d'une photocoagulation rétinienne). Lorsque les événements moins graves sont plus nombreux, ceci peut influencer l'importance clinique du critère de jugement composite.
- Les études sont conçues autour d'un critère de jugement primaire. Lorsque plusieurs critères de jugement secondaires sont rapportés (p.ex. : UKPDS, PROactive), il convient d'être prudent. Le résultat significatif d'un critère de jugement secondaire ne peut être considéré comme preuve soutenant le résultat primaire que si le critère de jugement primaire de l'étude est statistiquement significatif.
- Le nombre de sujets qu'il est nécessaire de traiter ou « number needed to treat » (NNT) est toujours spécifique à une étude déterminée. Ce chiffre est influencé par le risque initial au sein de la population d'étude et par la durée d'étude. En règle générale, on peut affirmer que les NNT de différentes études ne peuvent pas être comparés entre eux.

## Cible (« target »)

La fixation d'une cible d'HbA1c dans une étude interventionnelle est arbitraire et cette cible varie au fil des années. Par exemple, la cible pour un traitement intensif dans l'étude UKPDS est comparable à la cible pour un traitement standard dans les études plus récentes.

## Monothérapie

Cette revue de la littérature a tenté de rassembler des preuves sur les alternatives à la metformine en tant que traitement de première intention, en cas d'intolérance ou de contre-indications à la metformine. Cependant, les patients qui présentaient des contre-indications à la metformine (néphropathie, hépatopathie, insuffisance cardiaque) ont souvent été exclus des études. Par conséquent, ces études n'ont qu'une utilité limitée dans ce domaine.

Par ailleurs, il n'y avait aucune étude évaluant des sulfamidés hypoglycémifiants en monothérapie qui répondaient à nos critères d'inclusion.



Les études à long terme et les études comparatives évaluant les antidiabétiques plus récents sont rares. Il faut davantage d'études apportant des informations sur des critères de jugement « forts » et sur l'innocuité.

### **Traitement combiné**

Bithérapie vs monothérapie :

Des études (plus anciennes) avec des sulfamides hypoglycémisants ne répondaient souvent pas à nos critères d'inclusion.

Il n'y a pas suffisamment de preuves pour déterminer si l'ajout d'un deuxième médicament à la monothérapie en cours réduit la mortalité et la morbidité.

Bithérapie vs bithérapie :

Ici aussi, nous manquons d'informations sur les critères de jugement forts. Les informations sur l'innocuité (à long terme) sont inexistantes ou insuffisantes.

### **Pré-diabète**

Les données d'études relatives à la prévention du diabète avec les antidiabétiques sont limitées. Ces études sont généralement de faible qualité et leur validité externe est basse. L'hétérogénéité des populations d'étude, l'intensité des interventions sur le mode de vie, l'acceptabilité des médicaments et les résultats étudiés réduisent tous l'applicabilité en pratique.

Les études menées au sein de populations pré-diabétiques ont été conçues pour évaluer la prévention du diabète de type 2 ou le ralentissement du développement de celui-ci comme critère de jugement primaire. Cependant, la vraie question est la suivante : le diabète est-il réellement évité (« disease-modifying ») ou le diabète n'est-il pas « visible » en raison de l'utilisation des antidiabétiques ?

La définition du diabète est une convention. Cette définition change au fil des années. Si la communauté scientifique accepte que le diabète est uniquement défini par des critères purement « glycémiques », alors un critère de jugement qui utilise cette définition stricte « d'éviction du diabète de type 2 » est correcte en soi. Cependant, ceci ne concerne aucun événement clinique. La question que nous devons nous poser est la suivante : que pouvons-nous faire pour réduire le risque cardiovasculaire (accru) chez ces patients ?

Aucune étude n'a examiné des critères de jugement forts comme critère de jugement primaire. Seule l'étude ORIGIN a inclus une petite sous-population de patients pré-diabétiques mais on ne peut tirer aucune conclusion du point de vue de critères forts pour cette sous-population.



### 3. Résumé des guidelines

#### 3.1. Criteria for guideline selection

In order to be included, the guideline had to be of recent date (not older than 5 years) and had to report levels of evidence and/or grades of recommendation.

The following guidelines fulfilled these criteria:

#### 3.2. Diabetes

##### 3.2.1. Selected guidelines

American College of Physicians	Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2012;156:218-231
SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Management of Diabetes: A national clinical guideline. March 2010 <a href="http://www.sign.ac.uk">www.sign.ac.uk</a>
NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions	-Type 2 Diabetes National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008. -Type 2 Diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. May 2009 -Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. October 2010 <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a>
American Diabetes Association	Standards of Medical Care in Diabetes - 2012 Diabetes Care, vol 35, suppl 1, January 2012
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA)	Clinical Practice Guideline for type 2 Diabetes Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA Nº 2006/08
Domus Medica	Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. WVVH-VDV BERCHEM/GENT, 2005. Opvolgrapport 2007 en 2009. <a href="http://www.domusmedica.be">www.domusmedica.be</a> . Validated by CEBAM

### 3.2.2. Levels of evidence / grades of recommendation

American College of Physicians 2012	American College of Physicians guideline grading system	
	Strong Recommendation High Quality Evidence	Benefits clearly outweigh risks and burden or vice versa  RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies
	Strong recommendation Moderate-quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burden or vice versa  RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies
	Strong recommendation Low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risks and burden or vice versa  Observational studies or case series
	Weak recommendation High-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden  RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies
	Weak recommendation Moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden  RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies
	Weak recommendation Low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risks, and burden may be closely balanced  Observational studies or case series
	Insufficient	Balance of benefits and risks cannot be determined  Evidence is conflicting, poor quality, or lacking

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010	Levels of evidence	
	1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
	1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
	1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
	2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
	2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
	3	Non-analytic studies e.g. case reports, case series
	4	Expert opinion
	Grades of Recommendation	
	A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
	B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
	C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2++
	D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2+
	Good Practice Points	
	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group	

NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2008, 2009, 2010	Levels of Evidence	
	1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias.
	1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias.
	1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias.
	2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal.
	2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal.
	2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal.
	3	Non-analytic studies e.g. case reports, case series
	4	Expert opinion, formal consensus
	No Grades of Recommendation	

American Diabetes Association 2012	Levels of Evidence	
	A	<p>Clear evidence from well-conducted generalisable RCTs that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted multicenter trial</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul> <p>Compelling non-experimental evidence e.g. “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford.</p> <p>Supportive evidence from well-conducted randomised controlled trials that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul>
	B	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry</li> <li>• Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies</li> </ul> <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p>
	C	<p>Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results</li> <li>• Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls)</li> <li>• Evidence from case series or case reports</li> </ul> <p>Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation</p>
	E	Expert consensus or clinical experience
No grades of recommendation		

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008	Levels of evidence	
	1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
	1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
	1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
	2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
	2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
	4	Expert opinion
	Grades of Recommendation	
	A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
	B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
	C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2++
	D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2+
	Good Practice Points	
	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group	



Domus Medica 2009	Levels of evidence	
	1	At least two independently conducted studies with similar results belong to one of the following types: -an RCT of good quality -an independent blind comparison of a diagnostic test with the reference test of good quality -a prospective cohort study of good quality with a follow-up of 80% or more -a systematic review or meta-analysis of this type of articles with a high degree of consistency
	2	At least two independently conducted studies with similar results exist which belong to one of the following types: -an RCT of moderate quality -an independent blind comparison of a diagnostic test with the reference test of moderate quality -a retrospective cohort study of moderate quality or case-control study -a systematic review or meta-analysis of this of type articles with a high degree of consistency
	3	Where comparative evidence of good quality is missing level 3 evidence is used. This means: -no RCTs of good quality -only one study of moderate quality and no meta-analyses of studies with moderate quality -results of RCTs or meta-analyses are contradictory -This level also includes the consistent opinion of at least two experts, recommendation or conclusion obtained after reviewing all available material and a consensus within the authorship.
No grades of recommendations		

### 3.2.3. Included populations – Interventions – Outcomes

<p>American College of Physicians 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adults with type 2 diabetes</li> <li>- Oral pharmacologic treatment for hyperglycemia in type 2 diabetes (Combination therapies with more than 2 agents are not included in the review. Data on <math>\alpha</math>-glucosidase inhibitors excluded.)</li> <li>- All-cause mortality, hemoglobin A1c levels, cardiovascular morbidity and mortality, weight, cerebrovascular morbidity, plasma lipid levels, neuropathy, nephropathy, retinopathy, adverse effects</li> </ul>
<p>SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- People with type 1 and type 2 diabetes</li> <li>- Oral and injectable glucose-lowering agents and insulins</li> <li>- Mortality, hemoglobin A1c levels, cardiovascular disease, microvascular morbidity, hypoglycemia, weight gain, adverse effects</li> </ul>
<p>NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2008, 2009, 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- People with type 2 diabetes</li> <li>- Oral and injectable glucose-lowering agents and insulins</li> <li>- Mortality, hemoglobin A1c levels, cardiovascular disease, microvascular morbidity, hypoglycemia, weight gain, fasting plasma glucose, lipid profile, quality of life, adverse effects</li> </ul>
<p>American Diabetes Association 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- People with type 1 and type 2 diabetes, including children</li> <li>- Oral and injectable glucose-lowering agents and insulins</li> <li>- Mortality, cardiovascular events, hypoglycemia, weight, adverse effects, lipid profile</li> </ul>
<p>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- People with type 2 diabetes. Focus on outpatient context. Exclusion of gestational diabetes.</li> <li>- Oral and injectable glucose-lowering agents and insulins</li> <li>- Mortality, microvascular complications, macrovascular complications, amputations, weight, adverse events</li> </ul>
<p>Domus Medica 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adult patients with type 2 diabetes</li> <li>- Oral and injectable glucose-lowering agents and insulins</li> <li>- Mortality, microvascular complications, macrovascular complications, amputations, weight, adverse events</li> </ul>

### 3.2.4. Members of development group - Target population

American College of Physicians 2012	-NA -Internists, family physicians, other clinicians
SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010	-Multidisciplinary (physicians, nurses, general practitioners, dietitians, health psychologists, pharmacists) groups of practising clinicians. Involvement of patient representatives. -People with diabetes, their carers and those who interact with people with diabetes outside of the NHS.
NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2008, 2009, 2010	-healthcare professionals (general practitioners, specialists, nurses, primary care pharmacists), health economists, chemical pathologists and patient groups. -All healthcare professionals, people with type 2 diabetes and their parents and carers, patient support groups, commissioning organizations and service providers.
American Diabetes Association 2012	-Health care professionals, scientists and lay people -Clinicians, patients, researchers, payers.
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008	- Primary care (medicine, nursing, pharmacy), specialized care (endocrinologists and nursing educators on diabetes) and professionals experienced in the creation of a Clinical Practice Guideline. - Diabetes educators, family physicians, primary care and specialised nursing professionals, endocrinologists and other professionals who attend these patients in outpatient visits (ophthalmologists, internists, cardiologists, nephrologists, chiropodists, general and vascular surgeons, etc.).
Domus Medica 2009	-General practitioners, endocrinologists, cardiologists, ophthalmologists, nurses, diabetes educators, dieticians, members of the Flemish Diabetes association -Primary care for people with type 2 diabetes

### 3.2.5. Recommendations

American College of Physicians 2012	<p><u>Recommendation 1</u>: ACP recommends that clinicians add oral pharmacologic therapy in patients diagnosed with type 2 diabetes when lifestyle modifications, including diet, exercise, and weight loss, have failed to adequately improve hyperglykemia. (Grade: strong recommendation; high-quality evidence) The goal for HbA1c should be based on individualized assessment of risk for complications from diabetes, comorbidity, life expectancy, and patient preferences. An HbA1c level less than 7% (53 mmol/mol) based on individualized assessment is a reasonable goal for many but not all patients. Metformin is more effective than other pharmacologic agents in reducing glycemic levels and is not associated with weight gain. In addition, metformin aids in decreasing weight and reduces LDL cholesterol and triglyceride levels. Metformin was also associated with slightly lower all-cause mortality and cardiovascular mortality compared with sulfonylureas. Finally, metformin is associated with fewer hypoglycemic episodes and is cheaper than most other pharmacologic agents. Metformin is contraindicated in patients with impaired kidney function, decreased tissue perfusion or hemodynamic instability, liver disease, alcohol abuse, heart failure, and any condition that might lead to lactic acidosis (no quality of evidence reported)</p> <p><u>Recommendation 2</u>: ACP recommends that clinicians prescribe monotherapy with metformin for initial pharmacologic therapy to treat most patients with type 2 diabetes (Grade: strong recommendation; high-quality evidence).</p> <p><u>Recommendation 3</u>: ACP recommends that clinicians add a second agent to metformin to treat patients with persistent hyperglycemia when lifestyle modifications and monotherapy with metformin fail to control hyperglycemia (Grade: strong recommendation; high-quality evidence). No good evidence supports one combination therapy over another, even though some evidence shows that the combination of metformin with another agent generally tends to have better efficacy than any other monotherapy or combination therapy. However, combination therapies are also associated with an increased risk for adverse effects compared with monotherapy. Generic sulfonylureas are the cheapest second-line therapy; however, adverse effects are generally worse with combination therapies that include a sulfonylurea. Although this guideline addresses only oral pharmacological therapy, patients with persistent hyperglycemia despite oral agents and lifestyle interventions may need insulin therapy.</p>
--	--

<p>SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-An HbA1c target of 7.0% (53 mmol/mol) among people with type 2 diabetes is reasonable to reduce the risk of microvascular disease and macrovascular disease (A). A target of 6.5% (48 mmol/mol) may be appropriate at diagnosis. Targets should be set for individuals in order to balance benefits with harms, in particular hypoglycaemia and weight gain (A).</li> <li>- Metformin should be considered as the <u>first line</u> oral treatment option for overweight patients with type 2 diabetes (A).</li> <li>- Sulphonylureas should be considered as <u>first line</u> oral agents in patients who are not overweight, who are intolerant of, or have contraindications to, metformin (A).</li> <li>-Sulphonylurea are <u>second line</u> options when targets are not reached with metformin.</li> <li>- Pioglitazone can be a <u>second line</u> option when targets are not reached with metformin and hypos are a concern and there is no heart failure. Pioglitazone can be added as third line option to metformin and sulphonylurea therapy, or substituted for either in cases of intolerance (A). The risk of fracture should be considered in the long term care of female patients treated with pioglitazone (B). Patients prescribed pioglitazone should be made aware of the increased risk of peripheral oedema.</li> <li>-DPP-4 inhibitors may be used to improve blood glucose control in people with type 2 diabetes (A). They can be a <u>second line</u> option when targets are not reached with metformin and hypos are a concern or weight gain is a concern. They are also a <u>third line</u> option when targets are not reached and weight gain is a concern.</li> <li>- Alpha-glucosidase inhibitors can be used as monotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes if tolerated (B).</li> <li>-Insulin is a <u>third line</u> option for people who are willing to self inject. NPH insulin before bedtime should initially be started.</li> <li>- GLP-1 agonists (<i>exenatide or liraglutide</i>) may be used to improve glycaemic control in obese adults (<math>BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2</math>) with type 2 diabetes who are already prescribed metformin and/or sulphonylureas. A GLP-1 agonist will usually be added as a <u>third line</u> agent in those who do not reach target glycaemia on dual therapy with metformin and sulphonylurea (<i>as an alternative to adding insulin therapy</i>) (A). Liraglutide may be used as a third line agent to further improve glycaemic control in obese adults (<math>BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2</math>) with type 2 diabetes who are already prescribed metformin and a thiazolidinedione and who do not reach target glycaemia (A). Careful clinical judgement must be applied in relation to people with long duration of type 2 diabetes on established oral glucose-lowering drugs with poor glycaemic control (&gt;10 years, these individuals being poorly represented in published studies) to ensure insulin therapy is not delayed inappropriately for the perceived benefits of GLP-1 agonists (Good clinical practice).</li> <li>-Oral metformin and sulphonylurea therapy should be continued when insulin therapy is initiated to maintain or improve glycaemic control (A).</li> </ul>
--	--

<p>NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2008, 2009, 2010</p>	<p><u>-Initial therapy:</u> Start metformin treatment in a person whose blood glucose is inadequately controlled by lifestyle interventions alone (HbA1c <math>\geq</math> 6.5%, 48 mmol/mol)(level 1++). Review the dose of metformin if the eGFR is below 45ml/minute/1.73m<sup>2</sup>. Stop metformin if the serum creatinine is below 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Consider a sulfonylurea as an option for first-line glucose lowering-therapy if: -the person is not overweight -metformin is not tolerated or contraindicated -a rapid response to therapy is required because of hyperglycaemic symptoms.</p> <p><u>-Second-line therapy:</u> Add a sulfonylurea as second-line therapy when blood glucose control remains, or becomes inadequate with metformin (HbA1c <math>\geq</math> 6.5%, 48 mmol/mol) (level 1+/1++). Consider offering a rapid-acting insulin secretagogue to a person with non-routine daily lifestyle patterns. Consider substituting pioglitazone or a DDP-4 inhibitor for the sulfonylurea if there is a significant risk of hypoglycemia (or its consequences) or a sulfonylurea is contraindicated or not tolerated.</p> <p><u>-Third-line therapy:</u> Add Insulin as third-line therapy when blood glucose control remains, or becomes inadequate with metformin + sulfonylurea (HbA1c <math>\geq</math> 7.5%, 58 mmol/mol) (level 1+/1++). Consider adding sitagliptin or pioglitazone instead of insulin if insulin is unacceptable (because of employment, social, recreational or other personal issues, or obesity). Consider adding a GLP-1 mimetic (exenatide, liraglutide) as third-line therapy to first-line metformin and a second-line sulfonylurea when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c <math>\geq</math> 7.5% (58 mmol/mol), or other higher level agreed with the individual), and the person has: a body mass index (BMI) <math>\geq</math> 35.0 kg/m<sup>2</sup> in those of European descent and specific psychological or medical problems associated with high body weight, or a BMI <math>&lt;</math> 35.0 kg/m<sup>2</sup>, and therapy with insulin would have significant occupational implications or weight loss would benefit other significant obesity-related comorbidities (no level of evidence).</p>
---	--

<p>American Diabetes Association 2012</p>	<p>-At the time of type 2 diabetes diagnosis, initiate metformin therapy along with lifestyle interventions, unless metformin is contraindicated. (A). - In newly diagnosed type 2 diabetic patients with markedly symptomatic and/or elevated blood glucose levels or A1C, consider insulin therapy, with or without additional agents, from the outset. (E) - If noninsulin monotherapy at maximal tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target (<math>&lt;</math>7%, 53 mmol/mol) over 3–6 months, add a second oral agent, a GLP-1 receptor agonist, or insulin. (E) Choice is based on patient and drug characteristics, with the overriding goal of improving glycaemic control while minimizing side effects.</p>
---	--

<p>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Metformin is the drug selected for people overweight or suffering from obesity (BMI 25,0 kg/m<sup>2</sup>)(A).</li> <li>- In obese diabetics, the treatment with metformin, in comparison with conventional therapy (sulfonylureas or insulin), reduces the risk of any event related with diabetes (1+).</li> <li>-Metformin is also the first line option for people not overweight (B).</li> <li>- Glycemic control, achieved with metformin, measured as the HbA<sub>1c</sub>, reduction in non-obese patients is similar to that of obese patients (2+).</li> <li>-Metformin, second generation sulfonylureas, repaglinide and glitazones are similar in effectiveness as regards HbA<sub>1c</sub> reduction (nateglinide and alpha-glucosidases inhibitors seem to be less effective) (1++).</li> <li>- Sulfonylureas should be considered as initial treatment when metformin is not tolerated or is contraindicated and it can be used on patients not overweight (A).</li> <li>- Glinides can play a role to improve glycemic control in patients with non-routine models (no regular meals or missed meals)(B).</li> <li>- Acarbose can be considered an alternative therapy when there is intolerance or contraindication to the rest of oral antidiabetic drugs (B).</li> <li>- Glitazones should not be used as first line drugs (B).</li> <li>- Therapy with incretins is effective in the improvement of glycemic control measured as a decrease of HbA<sub>1c</sub>. GLP-1 analogues produce weight loss, while the DPP4-inhibitors have no effect on weight. The GLP-1 analogues have frequent gastrointestinal adverse effects. The DPP4 inhibitors have a higher infection risk (nasopharyngitis, urinary infection) and headaches. There are no data on long-term safety (1++).</li> <li>-Sulfonylureas should be added to metformin when glycemic control is not appropriate (A).</li> <li>-In case of intolerance to sulfonylureas or in patients with non-routine intake models, glinides can be used (B).</li> <li>-Glitazones are second line drugs within a combined therapy. Their use could be considered individually when there is poor glycemic control as well as intolerance or contraindication to other oral antidiabetic drugs. In this case, the use of pioglitazone is recommended (B).</li> <li>-The data on the comparisons of the different oral anti-diabetic drugs are not conclusive, due to the methodological diversity and the lack of sufficient RCTs (1+).</li> <li>-Should there be an inadequate control of glycaemia despite using a double optimized oral therapy, the use of treatment with insulin is recommended (A).</li> <li>-When an insulin treatment is started, it is recommended to maintain the metformin and / or sulfonylurea therapy (A).</li> <li>-Triple oral therapy can be recommended after an evaluation of the potential cardiovascular risks in specific patients with insulinization problems (B).</li> </ul>
---	---

Domus Medica 2009	<ul style="list-style-type: none"><li>-In type 2 diabetic patients medical treatment starts with metformin (level of evidence 1). For most patients the HbA1c target should be lower than 7% (53mmol/mol).</li><li>-Sulfonylurea are a good second choice.</li><li>-If despite maximal oral therapy (maximum 2 oral agents) treatment goals are not achieved, insulin should be started immediately (level of evidence 1).</li></ul>
----------------------	--



### 3.3. Prediabetes

#### 3.3.1. Selected guidelines

American Diabetes Association	Standards of Medical Care in Diabetes - 2012 Diabetes Care, vol 35, suppl 1, January 2012
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA)	Clinical Practice Guideline for type 2 Diabetes Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA Nº 2006/08
NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions	Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. Issued July 2012.

#### 3.3.2. Levels of evidence / grades of recommendation

American Diabetes Association 2012	Levels of Evidence	
	A	<p>Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted multicenter trial</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul> <p>Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford.</p> <p>Supportive evidence from well-conducted randomised controlled trials that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul>
	B	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry</li> <li>• Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies</li> </ul> <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p>
	C	<p>Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results</li> <li>• Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls)</li> <li>• Evidence from case series or case reports</li> </ul> <p>Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation</p>
	E	Expert consensus or clinical experience
No grades of recommendation		

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008	Levels of evidence	
	1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
	1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
	1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
	2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
	2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
	4	Expert opinion
	Grades of Recommendation	
	A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
	B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
	C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2++
	D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
	Good Practice Points	
	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group	

NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2012	Quality appraisal of the evidence. No grades of recommendation	
	++	All or most of the checklist criteria have been fulfilled. Where they have not been fulfilled, the conclusions are very unlikely to alter.
	+	Some of the checklist criteria have been fulfilled. Those criteria that have not been fulfilled or not adequately described are unlikely to alter the conclusions.
	-	Few or no checklist criteria have been fulfilled. The conclusions of the study are likely or very likely to alter.
List of checklist criteria available on <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a> ; methods for the development of NICE public health guidance (second edition).		

### 3.3.3. Definition of prediabetes – Interventions

<p>American Diabetes Association 2012</p>	<p>- Prediabetes: 2-h values in the OGTT of 140mg/dl to 199 mg/dl (IGT: impaired glucose tolerance), FPG (fasting plasma glucose) of 100-125mg/dl or an HbA1C of 5.7 (38 mmol/mol) to 6.4% (46 mmol/mol)(E). -Diet, exercise and pharmacological treatment</p>
<p>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008</p>	<p>-Intermediate hyperglykaemias or pre-diabetic stage: Fasting plasma glykaemia 110-125 mg/dl (WHO and IDF) or impaired glucose tolerance: 140-200 mg/dl 2h after 75g glucose intake. -Diet, exercise and pharmacological treatment</p>
<p>NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2012</p>	<p>-Prediabetes: Pre-diabetes refers to raised (but not in the diabetic range) blood glucose levels (also known as non-diabetic hyperglykaemia, impaired glucose regulation). Guideline does not use the term prediabetes. After a risk assessment using a validated risk assessment tool and if indicated a blood test, patients are divided in 3 groups: moderate risk, high risk and possible type 2 diabetes. Moderate risk: fasting plasma glucose &lt; 99mg/dl or HbA1C &lt; 6.0% (42mmol/mol) High risk: fasting plasma glucose 99 – 125 mg/dl or HbA1c 6.0-6.4% (42-47 mmol/mol) Possible type 2 diabetes: fasting plasma glucose ≥126 mg/dl or HbA1c ≥6.5% (≥48 mmol/mol) -Intensive lifestyle-change programmes, physical activity, weight management advice, dietary advice and pharmacological treatment.</p>

### 3.3.4. Members of development group - Target population

<p>American Diabetes Association 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Health care professionals, scientists and lay people</li> <li>- Clinicians, patients, researchers, payers.</li> </ul>
<p>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primary care (medicine, nursing, pharmacy), specialised care (endocrinologists and nursing educators on diabetes) and professionals experienced in the creation of a Clinical Practice Guideline.</li> <li>- Diabetes educators, family physicians, primary care and specialised nursing professionals, endocrinologists and other professionals who attend these patients in outpatient visits (ophthalmologists, internists, cardiologists, nephrologists, chiropractors, general and vascular surgeons, etc.).</li> </ul>
<p>NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Public health practitioners, clinicians, representatives of the public, academics and technical experts.</li> <li>- GPs, nurses and other health professionals, as well as commissioners and managers within the NHS, local authorities and the wider public, private, voluntary and community sectors, pharmacists, occupational health specialists, optical practitioners, those involved in the NHS Health Check programme and all those who deliver dietary, physical activity and weight management services.</li> </ul>

### 3.3.5. Recommendations

<p>American Diabetes Association 2012</p>	<p>-Patients with IGT (A), IFG (E), or an HbA1C of 5.7–6.4% (38-46 mmol/mol)(E) should be referred to an effective ongoing support program targeting weight loss of 7% of body weight and increasing physical activity to at least 150 min per week of moderate activity such as walking.</p> <p>- Metformin therapy for prevention of type 2 diabetes may be considered in those with IGT (A), IFG (E), or an A1C of 5.7–6.4% (38-46 mmol/mol) (E), especially for those with BMI &gt; 35 kg/m<sup>2</sup>, age &lt; 60 years, and women with prior GDM. (A)</p> <p>-At least annual monitoring for the development of diabetes in those with prediabetes is suggested. (E)</p>
<p>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008</p>	<p>- The structured interventions which enable physical exercise and diet reduce the risk to develop diabetes [RR 0.51 (CI 95%: 0.44-0.60); NNT 6.4] in patients with pre-diabetes. (1++)</p> <p>- The interventions with anti-diabetic drugs (metformin and acarbose) reduce the risk to develop diabetes [RR 0.70 (CI 95%: 0.62-0.79); NNT 11 (8 to 15)].(1++)</p> <p>- An intensive intervention on life style – hypocaloric diet, low in fat, physical exercise (at least two hours per week) and a program of educational sessions- is more effective than metformin to prevent diabetes. (1++)</p> <p>Recommendations: Structured programs which foster physical exercise and diet are advised for patients with Impaired Glucose Tolerance or Altered Basal Glykaemia (A). The use of pharmacological treatments in patients with Impaired Glucose Tolerance or Altered Basal Glykaemia is not recommended (A).</p>
<p>NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2012</p>	<p>-Patients with moderate risk: offer a brief intervention to discuss the risks of developing diabetes, help modifying individual risk factors and offer tailored support services</p> <p>-Patients with high risk: offer an intensive lifestyle-change program to increase physical activity, achieve and maintain weight loss and increase dietary fibre, reduce fat intake (particularly saturated fat).</p> <p>-Patients with possible type 2 diabetes: perform a blood test to confirm or reject the presence of type 2 diabetes.</p> <p>Use clinical judgement on whether to offer metformin:</p> <p>-In adults at high risk whose blood glucose measure (fasting plasma glucose or HbA1c) shows they are still progressing towards type 2 diabetes, despite their participation in an intensive lifestyle-change programme.</p> <p>- In adults at high risk who are unable to participate in lifestyle-change programmes because of a disability or for medical reasons.</p> <p>The HR (0.64, 95%BI 0.53-0.67) for oral diabetes drugs was based on twelve studies: three multi-country studies: all ++</p> <p>Use clinical judgement on whether to offer Orlistat:</p> <p>- In Adults who have a BMI of 28.0 kg/m<sup>2</sup> or more, whose blood glucose measure (fasting plasma glucose or HbA1c) shows they are still</p>

	<p>progressing towards type 2 diabetes. In particular, this includes those who are not benefiting from lifestyle-change programmes, or who are unable to participate in physical activity because of a disability or for medical reasons.</p> <p>For anti-obesity drugs, the HR (0.67, 95%BI 0.55-0.81) was based on two studies, both ++.</p>
--	--

### **3.4. Conclusions from guidelines**

#### **Type 2 diabetes**

Pharmacologic therapy in patients diagnosed with type 2 diabetes should be started when lifestyle modifications, including diet, exercise, and weight loss, have failed to adequately improve hyperglycaemia. Most guidelines recommend a HbA1c target of 7 % (53mmol/mol).

5/6 guidelines consider metformin as first choice for all patients, 1 guideline (SIGN) reserves it for overweight people. Sulfonylurea are second choice. When targets are not reached with monotherapy a second agent should be started. Most guidelines recommend sulfonylurea in addition to metformin. If sulfonylurea are not appropriate other anti-diabetic drugs (pioglitazone, meglitinides, DPP-4 inhibitors) can be used depending on patient characteristics and preferences. Most guidelines recommend insulin as first choice for third-line therapy. If insulin is not appropriate other anti-diabetic drugs (pioglitazone, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues) can be used depending on patient characteristics and preferences.

#### **Prediabetes**

Pre-diabetes refers to raised (but not in the diabetic range) blood glucose levels. The selected guidelines use different diagnostic criteria. The emphasis is on life-style interventions with diet and exercise. Two (2/3) guidelines consider pharmacologic therapy with metformin in selected patients as an option, one guideline does not recommend metformin.





## **4. Résumé des résultats: valeur cible d'HbA1c: contrôle intensif vs contrôle standard**



#### 4.1. Sulphonylurée ou insuline (contrôle intensif) vs régime (contrôle standard)

Sulphonylurea or insulin vs diet (UKPDS group: UKPDS 33)					
Ref	Duration	Population	Therapy/Target	Results	
UKPDS 33	median 10.0y	n= 3867 newly diagnosed type 2 diabetes  median age: 54y	Sulphonylurea or insulin (intensive) vs diet (conventional)  Target: int FPG<6mmol/l vs con FPG<15mmol/l	HbA1c	<b>Int: 7.0% (95%CI: 6.2-8.2)</b> <b>Con: 7.9% (95%CI: 6.9-8.8)</b> <b>p&lt;0.001</b>
				Any DM-related endpoint (macrovascular and microvascular)(PE)	<b>Int: 40.9 events/1000py</b> <b>Con: 46.0 events/1000py</b> <b>RR=0.88 (95%CI: 0.79-0.99)</b> <b>SS, p=0.029</b> <b>NNT<sup>2</sup>=19.6 (treat 19.6 patients for 10y to prevent one patient developing any of these events)</b>
				Diabetes-related death (PE)	Int: 10.4 events/1000py Con: 11.8 events/1000py RR=0.90 NS, p=0.34
				Mortality(PE)	Int: 17.9 events/1000py Con: 18.9 events/1000py RR=0.94 (95%CI: 0.80-1.10) NS: p=0.44
				Myocardial infarction	Int: 14.7 events/1000py Con: 17.4 events/1000py RR=0.84 (95%CI: 0.71-1.00) NS: p=0.052
				Stroke	Int: 5.6 events/1000py Con: 5.0 events/1000py RR=1.11 (95%CI: 0.81-1.51) NS: p=0.52
				Microvascular disease	<b>Int: 8.6 events/1000py</b> <b>Con: 11.4 events/1000py</b> <b>RR=0.75 (95%CI: 0.60-0.93)</b> <b>SS, p=0.0099</b> <i>NNT<sup>3</sup> = 42 (treat 42 for median 10y to prevent 1 extra event)</i>
				Adverse event Major hypoglycemic episodes	<b>Con: 0.7% per year</b> <b>Int: +/- 1.4% per year</b> <b>SS: p&lt;0.0001</b>

Quality	Consistency	Directness	Imprecision
-1 for low jadad, composite EP, (directness)	NA	OK	OK
Grade assessment: moderate quality of evidence			

L'étude UKPDS 33 (patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, non obèses - sulphonylurée ou insuline vs régime) a trouvé une réduction statistiquement significative au niveau du risque des critères d'évaluation 'liés au diabète' (critère d'évaluation primaire : événements macrovasculaires et microvasculaires) et au niveau des pathologies microvasculaires sous contrôle intensif de la glycémie (glycémie à jeun cible inférieure à 6 mmol/l).

<sup>2</sup> As reported in the original study

<sup>3</sup> Calculated by Farmaka, using 'crude' event rates (persons with an event) from original study

## 4.2. Metformine (contrôle intensif) vs régime (contrôle standard)

Metformin vs diet (UKPDS Group: UKPDS 34)					
Ref	Duration	Population	Therapy/Target	Results	Ref
UKPDS 34	median 10.7y	n= 753 newly diagnosed diabetes type 2 median age: 53y	Metformin vs diet  Target: int FPG<6mmol/l vs con FPG<15mmol/l	HbA1c	Int: 7.4% vs con: 8.0% NT
				Any DM-related endpoint (macrovascular and microvascular) (PE)	<b>Int: 29.8 events/1000py</b> <b>Con: 43.3 events/1000py</b> <b>RR=0.68 (95%CI: 0.53-0.87)</b> <b>SS, p=0.0023</b> <i>NT<sup>4</sup>: 10 (treat 10 patients for median 10.7y to prevent 1 extra patient having an event)</i>
				Diabetes-related death (PE)	<b>Int: 7.5 events/1000py</b> <b>Con: 12.7 events/1000py</b> <b>RR=0.58 (CI: 0.37-0.91)</b> <b>SS, p=0.017 in favour of int</b> <i>NT<sup>3</sup>=19 (treat 19 patients for median 10.7y to prevent 1 extra death from diabetes)</i>
				Mortality(PE)	<b>Int: 13.5 events/1000py</b> <b>Con: 20.6 events/1000py</b> <b>RR=0.64 (95%CI: 0.45-0.91)</b> <b>SS, p=0.011</b> <i>NT<sup>3</sup>=14 (treat 14 patients for median 10.7y to prevent 1 extra death)</i>
				myocardial infarction	<b>Int: 11.0 events/1000py</b> <b>Con: 18.0 events/1000py</b> <b>RR=0.61 (95%CI: 0.41-0.89)</b> <b>SS, p=0.01</b> <i>NT<sup>3</sup>=16 (treat 16 for median 10.7y to avoid 1 extra MI)</i>
				Stroke	Int: 3.3 events/1000py Con: 5.5 events/1000py RR=0.59 (95%CI: 0.29-1.18) NS: p=0.13
				Microvascular disease	Int: 6.7 vs con: 9.2 RR=0.71 (95%CI: 0.43-1.19) NS: p=0.19
				Adverse event	Major hypoglycemic episodes Int: 0% vs con: 0.7% per year NT

<u>Quality</u> -1 for low jadad, composite EP, (directness)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
Grade assessment: moderate quality of evidence			

L'étude UKPDS 34 (patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, obèses - metformine vs régime) a également rapporté une réduction significative du risque par rapport à ce critère d'évaluation primaire dans un groupe de contrôle intensif de la glycémie ainsi que par rapport aux critères d'évaluation infarctus du myocarde et mortalité.

<sup>4</sup> NNT as reported by ACP journal club (calculated with 'crude' event rates (persons with an event) from original study). ACP Journal Club. 1999 Jan-Feb; 130:3.

Les deux études datent de 1998 et depuis le contrôle intensif de la glycémie est devenu plus strict ce qui fait que dans les études plus récentes, ce groupe de traitement intensif serait comparable aux groupes standards.

### 4.3. Contrôle intensif (HbA1c <6.0%) vs contrôle standard (7.0-7.9%)

Intensive target HbA1c (<6.0%) vs conventional target (7.0-7.9%) (ACCORD study group 2008)					
Ref	Duration	Population	Therapy/Target	Results	Ref
ACCORD study group	mean 3.5y	n= 10251 median duration DM: 10y cardiovascular high-risk patients mean age: 62y	≥2 classes of hypoglycemic agents plus other drugs vs diet or pharmacological treatment or both  Target: int HbA1c<6.0% vs con HbA1c 7.0-7.9%	HbA1c	Stand: 7.5% vs Intens: 6.4% NT
				Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke or death from cardiovascular causes (PE)	Stand: 2.29% patients per year Intens: 2.11% patients per year HR=0.90 (95%CI: 0.78-1.04) NS: p=0.16
				Cv mortality	<b>Stand: 0.56% patients per year</b> <b>Intens: 0.79% patients per year</b> <b>HR=1.35 (95%CI: 1.04-1.76)</b> <b>SS: p=0.02</b> <i>NNH<sup>5</sup>=125 (treat 125 intensively for study duration to cause 1 extra CV death)</i>
				Mortality	<b>Stand: 1.14% patients per year</b> <b>Intens: 1.41% patients per year</b> <b>HR=1.22 (95%CI: 1.01-1.46)</b> <b>SS: p=0.04</b> <i>NNH<sup>4</sup>=95 (treat 95 intensively for mean 3.5y to cause 1 extra death)</i>
				Nonfatal myocardial infarction (SE) (% patients per year)	<b>Stand: 1.45% patients per year</b> <b>Intens: 1.11% patients per year</b> <b>HR=0.76 (CI: 0.62-0.92)</b> <b>SS: p=0.004 in favour of intensive treatment</b> <i>NNT<sup>4</sup>= 104 (treat 104 intensively for mean 3.5y to prevent 1 extra nonfatal MI)</i>
				Adverse event (% per year)	Hypoglycemia requiring medical assistance <b>Stand: 1.0% episodes/y</b> <b>Intens: 3.1% episodes/y</b> <b>SS: P&lt;0.001</b>

Dix ans plus tard, l'étude ACCORD (durée médiane de 10 ans du diabète, risque cardiovasculaire élevé, HbA1c cible <6%) un nombre élevé de décès a été constaté dans le groupe de traitement intensif et il a été décidé d'arrêter ce bras de l'étude après 3,5 ans et de mettre tous les patients sous traitement standard.

GRADE: voir meta-analyse plus bas

<sup>5</sup> Calculated by Farmaka, using 'crude' event rates (persons with an event) from original study

#### 4.4. Contrôle intensif (HbA1c <6.5%) vs contrôle standard

Intensive target HbA1c ≤6.5% vs conventional target (local guidelines) (ADVANCE collaborative group 2008)					
Ref	Duration	Population	Therapy/Target	Results	Ref
ADVANCE collaborative group	median 5.0y	n= 11140 median duration DM: 7.9y history of cardiovascular disease mean age: 66y	Gliclazide plus other drugs vs continuation of current treatment (substitute gliclazide with another sulfonylurea)  Target: int HbA1c≤6.5% vs con ~local guidelines	HbA1c	<b>Stand: 7.3% vs Intens: 6.5%</b> <b>SS: p&lt;0.001</b>
				Macrovascular and microvascular events (PE)	<b>Stand: 20.0% of patients</b> <b>Intens: 18.1% of patients</b> <b>HR=0.90 (95%CI: 0.82-0.98)</b> <b>SS: p=0.01</b> <i>NNT<sup>6</sup>=52 (treat 52 intensively for median 5y to prevent one extra macro or microvasc event)</i>
				Major microvascular events (PE)	<b>Stand: 10.9% of patients</b> <b>Intens: 9.4% of patients</b> <b>HR=0.86 (CI: 0.77-0.97)</b> <b>SS: p=0.01 in favour of intensive treatment</b> <i>NNT<sup>5</sup>= 70 (treat 70 for median 5.0y to prevent 1 extra microvasc event)</i>
				Cv mortality	Stand: 5.2% of patients Intens: 4.5% of patients HR=0.88 (95%CI: 0.74-1.04) NS: p=0.12
				Mortality	Stand: 9.6% vs Intens: 8.9% HR=0.93 (95%CI: 0.83-1.06) NS: p=0.28
				Adverse event	Severe hypoglycemia <b>Stand: 1.5% of patients</b> <b>vs Intens: 2.7% of patients</b> <b>HR=1.86 (95%CI: 1.42-2.40)</b> <b>P&lt;0.001</b>

L'étude ADVANCE (durée médiane de diabète de 8 ans, patients à risque cardiovasculaire, HbA1c cible ≤6.5%) a constaté une réduction du critère d'évaluation primaire « événements macrovasculaires et microvasculaires » et du critère secondaire « événements microvasculaires », mais pas du critère « macrovasculaires » dans le groupe de contrôle glycémique intensif.

*GRADE: voir méta-analyse plus bas*

<sup>6</sup> Calculated by Farmaka, using 'crude' event rates (persons with an event) from original study

#### 4.5. Contrôle intensif vs contrôle standard (différence de 1,5% de l'HbA1c entre les groupes)

Intensive target vs standard target (absolute reduction of 1.5% vs control) (Duckworth 2009)					
Ref	Duration	Population	Therapy/Target	Results	Ref
Duckworth 2009	median 5.6y	n= 1791 median duration of DM: 11.5y predominantly men (veterans) mean age: 60.4y 40% had cv event	Glimepiride or metformin, plus rosiglitazone, or insulin vs same treatment but other target  Target: absolute reduction of 1.5% in HbA1c int compared to con	HbA1c	Stand: 8.4% vs Intens: 6.9% Goal achieved: absolute between-group difference of 1.5%
				Time to first major cardiovascular event° (PE)	HR=0.88 (CI: 0.74-1.05) NS: p=0.14
				Cv events (event rate)	Stand: 33.5% vs Intens: 29.5% RRR=11.9% NT
				Cv mortality (% of patients)	Stand: 3.7% vs Intens: 4.5% NS
				Mortality (% of patients)	Stand: 10.6% vs Intens: 11.4% HR=1.07 (95%CI: 0.81-1.42) NS: p=0.62
				Adverse event	<b>Stand: 383 episodes vs Intens: 1333 episodes/100 patient years</b> <b>SS: p&lt;0.001</b>

Enfin, dans l'étude VADT (durée médiane du diabète de 11,5 ans, vétérans, cible : différence de 1,5% de l'HbA1c entre les groupes) les chercheurs n'ont pas trouvé de différence significative entre les deux groupes en termes d'événements cardiovasculaires, de mortalité cardiovasculaire ou de mortalité de toute cause.

*GRADE: voir méta-analyse plus bas*



## 4.6. Méta-analyse: contrôle intensif vs contrôle standard

Meta-analysis intensive vs conventional treatment (Kelly 2009: UKPDS 33, UKPDS 34, ACCORD, ADVANCE, VADT)								
N/n	Duration	Population	Results					
N=5, n=27802	Median: 6.9y	* Early trials (UKPDS 33 and 34): newly diagnosed DMII, mean age: 53y	Cardiovascular disease	RR=0.79 (95%CI: 0.57-1.09)				
			Coronary heart disease	RR=0.78 (95%CI: 0.59-1.04)				
			Stroke	RR=0.91 (95%CI:0.53-1.58)				
			Cardiovascular mortality	RR=0.75 (95%CI: 0.48-1.19)				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
			OK	OK	-1 for indirect comparison	-1 for wide CI		
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>					
			All-cause mortality	RR=0.83 (95%CI: 0.59-1.16)				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
			OK	OK	-1	-1		
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>					
			Severe hypoglycaemia	RR=1.37 (95%CI: 0.58-3.27)				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
			OK	OK	OK	-1		
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>					
		* Recent trials (ACCORD, ADVANCE, VADT): DMII during 10y, mean age: 63y			Cardiovascular disease	RR=0.94 (95%CI: 0.86-1.02)		
					Coronary heart disease	RR=0.91 (95%CI: 0.83-1.01)		
					Stroke	RR=0.97 (95%CI: 0.84-1.12)		
					Cardiovascular mortality	RR=1.13 (95%CI: 0.79-1.63)		
					<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
					OK	-1	OK	OK
					Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
					All-cause mortality	RR=1.08 (95%CI: 0.88-1.32)		
					<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
					OK	-1	OK	OK
					Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
					Severe hypoglycaemia	<b>RR=2.48 (95%CI: 1.78-3.47)</b>		
					<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
					OK	OK	OK	OK
					Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>			
* All trials (UKPDS 33, UKPDS 34, ACCORD, ADVANCE, VADT)			Cardiovascular disease	<b>RR=0.90 (95%CI: 0.83-0.98)</b>				
			Coronary heart disease	<b>RR=0.89 (95%CI: 0.81-0.96)</b>				
			Stroke	RR=0.98 (95%CI:0.86-1.11)				
			Cardiovascular mortality	RR=0.97 (95%CI: 0.76-1.24)				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
			OK	-1	-1 for non uniform targets	OK		
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>					
			All-cause mortality	RR=0.98 (95%CI: 0.84-1.15)				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
			OK	-1	-1	OK		
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>					
			Severe hypoglycaemia	<b>RR=2.03 (95%CI: 1.46-2.81)</b>				
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
			OK	OK	-1	OK		
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>					

<b>Meta-analysis intensive vs conventional treatment</b> (Hemmingsen 2011: UKPDS 33, UKPDS 34, ACCORD, ADVANCE, VADT and 15 other trials)						
<b>N/n</b>	<b>Duration</b>	<b>Population</b>	<b>Results</b>			
N=20 n= 29986	3d to 12.5y	Type 2 diabetes  (newly diagnosed to 15y duration)	Non-fatal stroke	RR=0.96 (95%CI:0.8-1.16)		
			Non-fatal myocardial infarction	RR=0.87 (95%CI:0.76-1.00)		
			Cardiovascular mortality	RR=1.06 (95%CI:0.9-1.26)		
			<u>Quality</u> OK	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> -1 for non-uniform targets	<u>Imprecision</u> -1 *
			<b>Grade assessment: low quality of evidence</b>			
			All-cause mortality	RR=1.01 (95%CI:0.9-1.13)		
			<u>Quality</u> OK	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> -1	<u>Imprecision</u> -1 *
			<b>Grade assessment: low quality of evidence</b>			
			Severe hypoglycaemia	RR=2.05 (95%CI:1.39-3.02)		
			<u>Quality</u> OK	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> -1	<u>Imprecision</u> OK
			<b>Grade assessment: moderate quality of evidence</b>			

\* A sensitivity analysis revealed that more data were needed (insufficient power)

Effectuer une méta-analyse sur la base des études citées plus haut est difficile car d'une part leur population et d'autre part leur cible sont hétérogènes. Qui plus est, la manière d'atteindre les valeurs cibles énoncées diffère également fortement d'une étude à l'autre.

La méta-analyse de Kelly et al. (2009) qui a comparé un traitement intensif vs un traitement traditionnel, a fait une distinction entre les premières études (UKPDS) et les études récentes et n'a trouvé de différence significative pour aucun des critères d'évaluation primaires.

GRADE: *low quality of evidence for older trials*  
*moderate quality of evidence for recent trials*

Si l'on considère toutes les études, on constate une baisse significative du risque cardiovasculaire et du risque coronarien dans le groupe intensif, mais ce n'est le cas ni pour la mortalité totale, ni pour la mortalité cardiovasculaire.

Une méta-analyse plus récente (Hemmingsen 2011) a utilisé des critères d'inclusion plus larges et examiné les données de 20 études. Dans cette méta-analyse non plus, les chercheurs n'ont trouvé aucune différence, pour aucun des principaux critères d'évaluation, entre le traitement intensif et le traitement traditionnel.

GRADE: *low quality of evidence*

- Chez les diabétiques de type 2, le contrôle intensif de la glycémie provoque significativement plus d'épisodes d'hypoglycémie sévère que dans le contrôle standard de la glycémie.

GRADE: *moderate quality of evidence*

## **5. Résumé des résultats: Diabète de type 2: monothérapie**



## **5.1. Monothérapie vs placebo**



### 5.1.1. Metformine vs placebo

#### 5.1.1.1. Critères de jugement forts. UKPDS34: Metformine (traitement intensif) vs régime (traitement traditionnel)

Metformin vs diet (UKPDS 34)					
Ref	Duration	Population	Therapy/Target	Results	Ref
UKPDS 34	median 10.7y	n= 753 newly diagnosed diabetes type 2 median age: 53y	Metformin vs diet  Target: int FPG<6mmol/l vs con FPG<15mmol/l	HbA1c	Int: 7.4% vs con: 8.0% NT
				Any DM-related endpoint (macrovascular and microvascular) (PE)	<b>Int: 29.8 events/1000py</b> <b>Con: 43.3 events/1000py</b> <b>RR=0.68 (95%CI: 0.53-0.87)</b> <b>SS, p=0.0023</b> <i>NNT<sup>7</sup>: 10 (treat 10 patients for median 10.7y to prevent 1 extra patient having an event)</i>
				Diabetes-related death (PE)	<b>Int: 7.5 events/1000py</b> <b>Con: 12.7 events/1000py</b> <b>RR=0.58 (CI: 0.37-0.91)</b> <b>SS, p=0.017 in favour of int</b> <i>NNT<sup>3</sup>=19 (treat 19 patients for median 10.7y to prevent 1 extra death from diabetes)</i>
				Mortality(PE)	<b>Int: 13.5 events/1000py</b> <b>Con: 20.6 events/1000py</b> <b>RR=0.64 (95%CI: 0.45-0.91)</b> <b>SS, p=0.011</b> <i>NNT=14NNT<sup>3</sup>=14 (treat 14 patients for median 10.7y to prevent 1 extra death)</i>
				myocardial infarction	<b>Int: 11.0 events/1000py</b> <b>Con: 18.0 events/1000py</b> <b>RR=0.61 (95%CI: 0.41-0.89)</b> <b>SS, p=0.01</b> <i>NNT<sup>3</sup>=16 (treat 16 for median 10.7y to avoid 1 extra MI)</i>
				Stroke	Int: 3.3 events/1000py Con: 5.5 events/1000py RR=0.59 (95%CI: 0.29-1.18) NS: p=0.13
				Microvascular disease	Int: 6.7 vs con: 9.2 RR=0.71 (95%CI: 0.43-1.19) NS: p=0.19
				Adverse event	Major hypoglycemic episodes Int: 0% vs con: 0.7% per year NT

<u>Quality</u> -1 for low jadad, composite EP, (directness)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
Grade assessment: moderate quality of evidence			

<sup>7</sup> NNT as reported by ACP journal club (calculated with 'crude' event rates (persons with an event) from original study). ACP Journal Club. 1999 Jan-Feb; 130:3.

L'étude UKPDS 34 (patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, obèses - metformine vs régime) a également rapporté une réduction significative du risque par rapport aux critères d'évaluation 'liés au diabète' (critère d'évaluation primaire : événements macrovasculaires et microvasculaires) dans un groupe de contrôle intensif de la glycémie ainsi que par rapport aux critères d'évaluation infarctus du myocarde et mortalité.



### **5.1.2. Sulphonylurée vs placebo**

Aucune étude n'a répondu à nos critères d'inclusion.

### 5.1.2.1. Critères de jugement forts: UKPDS33: Sulphonylurée ou insulín vs régime

Sulphonylurea or insulin vs diet (UKPDS33)					
Ref	Duration	Population	Therapy/Target	Results	
UKPDS 33	median 10.0y	n= 3867 newly diagnosed type 2 diabetes  median age: 54y	Sulphonylurea or insulin(intensive) vs diet (conventional)  Target: int FPG<6mmol/l vs con FPG<15mmol/l	HbA1c	<b>Int: 7.0% (95%CI: 6.2-8.2)</b> <b>Con: 7.9% (95%CI: 6.9-8.8)</b> <b>p&lt;0.001</b>
				Any DM-related endpoint (macrovascular and microvascular)(PE)	<b>Int: 40.9 events/1000py</b> <b>Con: 46.0 events/1000py</b> <b>RR=0.88 (95%CI: 0.79-0.99)</b> <b>SS, p=0.029</b> <b>NNT<sup>8</sup>=19.6 (treat 19.6 patients for 10y to prevent one patient developing any of these events)</b>
				Diabetes-related death (PE)	Int: 10.4 events/1000py Con: 11.8 events/1000py RR=0.90 NS, p=0.34
				Mortality(PE)	Int: 17.9 events/1000py Con: 18.9 events/1000py RR=0.94 (95%CI: 0.80-1.10) NS: p=0.44
				Myocardial infarction	Int: 14.7 events/1000py Con: 17.4 events/1000py RR=0.84 (95%CI: 0.71-1.00) NS: p=0.052
				Stroke	Int: 5.6 events/1000py Con: 5.0 events/1000py RR=1.11 (95%CI: 0.81-1.51) NS: p=0.52
				Microvascular disease	<b>Int: 8.6 events/1000py</b> <b>Con: 11.4 events/1000py</b> <b>RR=0.75 (95%CI: 0.60-0.93)</b> <b>SS, p=0.0099</b> <i>NNT<sup>9</sup> = 42 (treat 42 for median 10y to prevent 1 extra event)</i>
				Adverse event Major hypoglycemic episodes	<b>Con: 0.7% per year</b> <b>Int: +/- 1.4% per year</b> <b>SS: p&lt;0.0001</b>

<u>Quality</u> -1 for low jadad, composite EP, (directness)	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
Grade assessment: moderate quality of evidence			

L'étude UKPDS 33 (patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, non obèses - sulphonylurée ou insuline vs régime) a trouvé une réduction statistiquement significative au niveau du risque des critères d'évaluation 'liés au diabète' (critère d'évaluation primaire : événements macrovasculaires et microvasculaires) et au niveau des pathologies microvasculaires sous contrôle intensif de la glycémie ( glycémie à jeun cible inférieure à 6 mmol/l).

<sup>8</sup> As reported in the original study

<sup>9</sup> Calculated by Farmaka, using 'crude' event rates (persons with an event) from original study

### 5.1.3. Répaglinide vs placebo

Repaglinide 1-4mg/d vs placebo (Jovanovic 2000)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=1 n= 361	24w	Inadequately controlled type 2 diabetes (baseline HbA1c: 8.7%)  Using OAD (65%) or diet and exercise (26%)  Main exclusion: cardiac disorders, elevated serum creatinine or transaminase levels	Mean HbA1c at 24w	Repaglinide 1mg: 8.2% Repaglinide 4mg: 8.2% Placebo: 10.0% P<0.001, <b>SS vs placebo</b>								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 high drop-out rate</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 high drop-out rate	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
-1 high drop-out rate	NA	OK	OK									
	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											
		Cardio-vascular AE (% patients)	Repaglinide 1mg: 9% Repaglinide 4mg: 14% Placebo: 8% NS vs placebo (p=0.807 for repa 1mg vs plac, p=0.273 for repa 4mg vs plac)									
			<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 high drop-out rate</td> <td>NA</td> <td>-1 for short duration</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 high drop-out rate	NA	-1 for short duration	OK	
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
-1 high drop-out rate	NA	-1 for short duration	OK									
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>									
		Hypoglycaemic events (% patients)	Repaglinide 1mg: 27% Repaglinide 4mg: 35% Placebo: 11% NT									
			Grade assessment: <i>NA</i>									

- Des diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés ont été traités soit avec du répaglinide 1mg, 4mg soit avec un placebo. Après 24 semaines, comparativement au traitement placebo, les traitements actifs avaient entraîné une baisse significative de l'HbA1c moyen.

*GRADE: moderate quality of evidence*

- Il n'y a pas eu de différence significative au niveau des effets indésirables cardiovasculaires entre le répaglinide et le placebo.

*GRADE: low quality of evidence*

- Le nombre des patients ayant fait des épisodes hypoglycémiques n'a pas été testé statistiquement. Cette étude n'a pas rapporté la différence au niveau du poids corporel entre les groupes de traitement.

*GRADE: NA*

#### **5.1.4. Pioglitazone vs placebo**

Cette comparaison n'a pas été incluse dans notre recherche.

### 5.1.5. Linagliptine vs placebo

Linagliptin 5 mg/d vs placebo (Haak 2012, Delprato 2011)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=2, n= 717	Mean: 24w	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Type 2 diabetes</li> <li>- Aged 18-80y</li> <li>- BMI≤40</li> <li>- Treatment-naïve or max. 1 OAD</li> <li>- HbA1c≥7%-≤10à11%</li> </ul>	Change in HbA1c (PE)	Reported in 1/2 studies: Mean between-groups difference= 0.60 à 0.69% P<0.0001, <b>SS in favour of linagliptin</b>								
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	OK	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
			OK	OK	OK	OK						
			Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>									
			Change in body weight (safety)	NR								
Any AE	Reported in 1/2 studies: linagliptin 56.3% vs placebo 54.2% NT											
Serious AE	Reported in 1/2 studies: linagliptin 3% vs placebo 4.2% NT											
Hypoglycemia	linagliptin 0-0.3% vs placebo 0.6-1.4% NT											
Grade assessment: <i>NA</i>												

- Deux études ont comparé la linagliptine à une dose quotidienne de 5mg à un placebo. Ces études avaient un schéma, une durée et des populations très similaires. Le principal critère d'évaluation a été le changement au niveau de HbA1c entre le début et la fin de l'étude et ce changement a chaque fois été supérieur dans le groupe de traitement actif. Cette supériorité a atteint la signification statistique.

*GRADE: high quality of evidence*

- Ces études n'ont pas rapporté la prise ou la perte de poids en tant que telles mais les auteurs ont néanmoins mentionné qu'aucune différence n'avait été constatée entre les deux groupes concernant cet élément de sécurité. Ils n'ont cependant pas effectué de tests statistiques.

*GRADE: NA*

- Le nombre des effets indésirables graves a été peu élevé dans les deux groupes mais ils n'ont pas non plus fait l'objet de tests statistiques.

### 5.1.6. Saxagliptine vs placebo

Saxagliptin 2.5-5-10mg/d vs placebo (Rosenstock 2009, Pan 2012)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=2, n= 971	24w	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Type 2 diabetes</li> <li>- Age ≥18y</li> <li>- Treatment naïve for diabetes (only diet and exercise)</li> <li>- HbA1c≥7%</li> <li>- Asians (1 study)</li> <li>- Americans + Mexicans (1 study)</li> </ul>	Change in HbA1c (PE)	saxa 2.5mg vs placebo	-0.43% vs +0.19% P<0.0001 <b>SS in favour of saxagliptin</b>		
				saxa 10mg vs placebo	-0.54% vs +0.19% P<0.0001 <b>SS in favour of saxagliptin</b>		
				<u>Quality</u> -1 large number of drop-outs	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
				saxa 5mg vs placebo	Reported in 1/2 studies Difference: 0.50-0.65% P<0.0001 <b>SS in favour of saxagliptin</b>		
				<u>Quality</u> OK	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
			Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>				
			Change in body weight	saxa 2.5mg vs placebo	-1.2kg vs -1.4kg NT		
				saxa 10mg vs placebo	-0.1kg vs -1.4kg NT		
				Grade assessment: <i>NA</i>			
				saxa 5mg vs placebo	Reported in 1/2 studies: -0.1kg vs -1.4kg in one study, -0.32kg vs -1.14kg in other study NT		
			Grade assessment: <i>NA</i>				
Hypoglycemic events	Reported in 2/2 studies: saxa 5.6% vs placebo 3.2% in one study, saxa 1.8% vs placebo 0.7% in other study NT						
	Grade assessment: <i>NA</i>						

- Deux études ont comparé la saxagliptine à un placebo. Une étude mexicaino-américaine a étudié différentes doses de saxagliptine: 2,5mg, 5mg ou 10mg par jour, tandis qu'une étude asiatique n'a examiné qu'une dose de 5mg/j. Tous les participants étaient des diabétiques de type 2 qui ne prenaient pas d'antidiabétiques oraux et dont le contrôle de la glycémie était insuffisant. Toutes les doses de saxagliptine ont mené à une réduction significative de l'HbA1c par rapport au placebo.

*GRADE: moderate quality of evidence* (pour la dose de 2,5mg et 10mg par jour)

*GRADE: high quality of evidence* (pour la dose de 5mg par jour)

- Un changement au niveau du poids a été rapporté mais il n'a pas été testé statistiquement.

*GRADE: NA*

- Des épisodes hypoglycémiques ont été rapportés mais il n'ont pas été testés statistiquement.

*GRADE: NA*

### 5.1.7. Sitagliptine vs placebo

Sitagliptin 10-200mg/d vs placebo (Richter 2009)							
N/n	Duration	Population	Results				
6/1714	12-24w	Inadequately controlled type 2 diabetes  On and not on OAD  Main exclusion criteria: unstable cardiac disease, creat clear <50ml/min, elevated liver enzymes	Change in HbA1c (baseline-endpoint)	Mean difference: -0.75 (95% CI: -0.86 to -0.63) <b>SS in favour of sitagliptin</b>			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 low Jadad	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Change in weight (baseline-endpoint)	Mean difference: 0.69 (95% CI: 0.32 to 1.06) <b>SS in favour of placebo</b>			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 low Jadad	OK	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			AE: all-cause infections (sitagliptin vs placebo or sitagliptin vs another single hypoglycaemic agent)	Risk ratio: 1.29 (95% CI: 1.09-1.52) <b>SS in favour of control</b>			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>		<u>Imprecision</u>			
-1 low Jadad	OK	-1 not reported separately for sita vs pla		OK			
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							

Une revue Cochrane a comparé différentes doses de sitagliptine (10-200mg/ jour), e.a. à un placebo. Toutes les études incluses comportaient des diabétiques de type 2 non contrôlés qui prenaient ou non des antidiabétiques oraux. Les patients atteints de cardiopathies instables ou de troubles de la fonction hépatique ou rénale avaient été exclus de toutes les études.

- Comparativement au placebo, la sitagliptine a entraîné une réduction statistiquement significative de l'HbA1c d'environ 0,7%.

GRADE: *moderate quality of evidence*

- Le traitement de sitagliptine n'a pas entraîné de prise de poids mais la perte de poids a été significativement plus marquée dans les groupes placebo.

GRADE: *moderate quality of evidence*

- Comparativement au traitement par placebo et autres antidiabétiques, après un traitement de sitagliptine, les infections toutes causes ont été significativement plus nombreuses. Cette étude n'a pas rapporté de données sur la comparaison de l'incidence des effets indésirables entre la sitagliptine vs placebo seul.

GRADE: *low quality of evidence*

### 5.1.8. Vildagliptine vs placebo

Vildagliptin 20-100mg/d vs placebo (Richter 2009)							
N/n	Duration	Population	Results				
6/1139	12-52w	Inadequately controlled type 2 diabetes	Change in HbA1c (baseline-endpoint)	Mean difference: -0.32 (95% CI: -0.34 to -0.30) <b>SS in favour of vildagliptin</b>			
				<u>Quality</u> -1 low Jadad	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
		Drug-naïve patients	Change in weight (baseline-endpoint)	Mean difference: 0.76 (95% CI: 0.19 to 1.32) <b>SS in favour of placebo</b>			
				<u>Quality</u> -1 low Jadad	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
		Main exclusion criteria: significant cardiovascular abnormalities, creat clear <50ml/min, elevated liver enzymes	AE: all-cause infections (sitagliptin vs placebo or sitagliptin vs another single hypoglycaemic agent)	Risk ratio: 1.04 (95% CI: 0.87-1.24) NS			
				<u>Quality</u> -1 low Jadad	<u>Consistency</u> OK	<u>Directness</u> -1 not reported separately for vilda vs pla	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			

Une revue Cochrane a comparé différentes doses de vildagliptine (20-100mg/ jour), e.a. à un placebo. Toutes les études incluses comportaient des diabétiques de type 2 non contrôlés qui ne prenaient pas d'antidiabétiques oraux. Les patients atteints de cardiopathies ou de troubles de la fonction hépatique ou rénale avaient été exclus de toutes les études.

- Comparativement au placebo, la vildagliptine a entraîné une réduction statistiquement significative de l'HbA1c.

GRADE: *moderate quality of evidence*

- Le traitement de vildagliptine n'a pas entraîné de prise de poids mais la perte de poids a été significativement plus marquée dans les groupes placebo.

GRADE: *moderate quality of evidence*

- Comparativement au traitement par placebo et autres antidiabétiques, le traitement de vildagliptine n'a pas entraîné d'augmentation significative des infections toutes causes. Cette étude n'a pas rapporté de données sur la comparaison de l'incidence des effets indésirables entre la vildagliptine vs placebo seul.

GRADE: *low quality of evidence*



### **5.1.9. Agonistes de la GLP-1 vs placebo**

Cette comparaison n'a pas été incluse dans notre recherche.  
Les agonistes du GLP-1 ne sont pas enregistrés comme monothérapie.

### **5.1.10. Insuline vs placebo**

Cette comparaison n'a pas été incluse dans notre recherche.



## 5.2. Monothérapie vs monothérapie

Cette comparaison n'a pas été incluse dans notre recherche de la littérature.

Nous avons inclus ici les conclusions sur la monothérapie du rapport de l'AHRQ (Bennett 2011).

### AHRQ Key findings and strength of the evidence: intermediate outcomes for monotherapy

Comparison	HbA1c	Weight/BMI
<b>MONOTHERAPY COMPARISONS</b>		
<b>Metformin vs</b>		
TZD	Neither Favored; Mod	Favors Met; High
SU	Neither Favored; High	Favors Met; High
DPP-4 inhibitor	Favors Met; Mod	Favors Met; Mod
Meglitinides	Neither Favored; Low* Favors Met; Low†	Unclear; Low
GLP-1 agonist	Insufficient	Insufficient
<b>TZD vs</b>		
SU	Neither Favored; Mod	Favors SU; Low
DPP-4 inhibitor	Insufficient	Insufficient
Meglitinides	Unclear; Low* Neither Favored; Low†	Unclear; Low
GLP-1 agonist	Insufficient	Insufficient
<b>SU vs</b>		
DPP-4 inhibitor	Neither Favored; Low	Unclear; Low
Meglitinides	Neither Favored; High* Neither Favored; Low†	Unclear; Low
GLP-1 agonist	Unclear; Low	Favors GLP-1; Mod
<b>DPP-4 inhibitor vs</b>		
Meglitinides	Insufficient	Insufficient
GLP-1 agonist	Insufficient	Insufficient

BMI = body mass index; HDL = high density lipoprotein; HbA1c = hemoglobin A1c; Meg = meglitinides; Met = metformin;

LDL = low density lipoprotein; Pio = pioglitazone;

Rosi = rosiglitazone; Sita = sitagliptin; SU = sulfonylurea; TG = triglycerides; TZD = thiazolidinedione

\* For comparisons with repaglinide

† For comparisons with nateglinide

‡ For comparisons with rosiglitazone

§ For comparisons with pioglitazone

The strength of the evidence was defined as follows: High = High confidence that the evidence reflects the true effect. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of the effect. Mod = Moderate confidence that the evidence reflects the true effect. Further research may change our confidence in the estimate of the effect and may change the estimate. Low = Low confidence that the evidence reflects the true effect. Further research is likely to change our confidence in the estimate of the effect and is likely to change the estimate. Insufficient = Evidence is unavailable.

All other comparisons and intermediate outcomes were graded as insufficient since there were no studies.

## AHRQ Key Points and Evidence Grades: Intermediate outcomes for monotherapy

### HbA1c

- Most oral diabetes medications had similar efficacy in achieving reductions in HbA1c, with absolute reduction by around 1 percent compared with baseline values. The strength of evidence was graded high for metformin vs sulfonylurea with a pooled between group difference of 0.1 percent (95 percent confidence interval [CI] -0.1 percent to 0.3 percent). The strength of evidence was graded as moderate for the following comparisons: metformin vs thiazolidinediones, thiazolidinediones vs sulfonylureas, sulfonylureas vs repaglinide, and pioglitazone vs rosiglitazone.
- Metformin had a greater reduction in hemoglobin A1c (HbA1c) compared with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, with a pooled between-group difference of -0.4 percent (95 percent CI -0.5 percent to -0.2 percent), with moderate strength of evidence.

### Weight

- When compared with thiazolidinediones, metformin maintained or decreased weight with a pooled between-group difference of -2.6 kg (95 percent CI -4.1 kg to -1.2 kg). The strength of evidence was graded as high, favoring metformin.
- When compared with sulfonylureas, metformin maintained or decreased weight with a pooled between-group difference of -2.7 kg (95 percent CI -3.5 kg to -1.9 kg). The strength of evidence was graded as high, favoring metformin.
- Sulfonylureas had similar effects on body weight as the meglitinides when used as monotherapy, with a high evidence grade.
- When compared with sulfonylureas, GLP-1 agonists decreased weight (pooled between-group difference of -2.5 kg, 95 percent CI -3.8 kg to -1.1 kg). The strength of evidence was graded moderate favoring GLP-1 agonists.
- When compared with DPP-4 inhibitors, metformin had greater weight reduction (pooled between-group difference of -1.4 kg (95 percent CI -1.8 kg to -1.0 kg). The strength of evidence was graded as moderate, favoring metformin.
- Sulfonylureas caused slightly less weight gain when compared with thiazolidinediones (between-group difference of -1.2 kg, 95 percent CI -1.9 kg to -0.6 kg). While this was graded as low evidence for the monotherapy comparisons, it was strengthened by the combination comparisons (described below) which favor metformin plus sulfonylurea over metformin plus a thiazolidinedione (pooled between-group difference of -0.9 kg, 95 percent CI -1.3 kg to -0.4 kg) with a moderate grade of evidence.

## AHRQ Key findings and strength of the evidence: Hard outcomes for monotherapy

Comparison	All-cause mortality	CVD mortality	CVD and cerebrovascular morbidity
<b>MONOTHERAPY COMPARISONS</b>			
<b>Metformin vs</b>			
TZD	Neither favored; Low	Neither favored;Low	Unclear; Low
SU	Favors Met; Low	Favors Met; Low	Unclear; Low
DPP-4 inhibitor	Unclear; Low	Insufficient	Insufficient
Meglitinide	Unclear; Low	Unclear; Low	Unclear; Low
GLP-1 agonist	Insufficient	Insufficient	Insufficient
<b>TZD vs</b>			
SU	Neither favored; Low	Unclear; Low	Unclear; Low
DPP-4 inhibitor	Insufficient	Insufficient	Insufficient
Meglitinide	Insufficient	Insufficient	Insufficient
GLP-1 agonist	Unclear; Low	Insufficient	Unclear; Low
<b>SU vs</b>			
DPP-4 inhibitor	Insufficient	Insufficient	Insufficient
Meglitinide	Unclear; Low	Unclear; Low	Unclear; Low
GLP-1 agonist	Insufficient	Insufficient	Insufficient
<b>DPP-4 inhibitor vs</b>			
Meglitinide	Insufficient	Insufficient	Insufficient
GLP-1 agonist	Insufficient	Insufficient	Insufficient

CVD = cardiovascular disease; DPP-4 inhibitor = dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1 agonist = glucagon-like peptide 1 agonist; Met = metformin; Pio = pioglitazone; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione

Data presented here are strength of the evidence and main conclusion. The strength of the evidence was defined as follows: High = High confidence that the evidence reflects the true effect. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of the effect. Moderate = Moderate confidence that the evidence reflects the true effect. Further research may change our confidence in the estimate of the effect and may change the estimate. Low = Low confidence that the evidence reflects the true effect. Further research is likely to change our confidence in the estimate of the effect and is likely to change the estimate. Insufficient = Evidence is unavailable.

## **AHRQ Key Points and Evidence Grades: Hard outcomes for monotherapy**

### **All-Cause Mortality**

- The majority of comparisons were graded with low strength of evidence because many RCTs had short duration (less than 1 year) and had few deaths, limiting the precision of results.
- Metformin was associated with lower risk of all-cause mortality compared with a sulfonylurea, with low strength of evidence because of moderate risk of bias from primarily observational studies, and inconsistent results when compared to a 4-year RCT.
- We found insufficient evidence for several comparisons, including: most DPP-4 inhibitor and GLP-1 agonist comparisons.

### **Cardiovascular Mortality**

- Only one RCT, the RECORD trial, had cardiovascular disease mortality as its primary outcome, and the completeness of its outcome ascertainment has been a source of concern.
- The majority of studied comparisons were graded with low strength of evidence because many RCTs had short duration (less than 1 year) and had few deaths, limiting the precision of results.
- Metformin was associated with slightly lower risk of cardiovascular mortality compared with a sulfonylurea, with low strength of evidence because of high imprecision and moderate risk of bias, with the majority of studies being observational.
- Risk of cardiovascular mortality was similar between metformin and thiazolidinediones as monotherapy, with low strength of evidence because of high imprecision and moderate risk of bias.
- Metformin alone was slightly favored over a combination of metformin and rosiglitazone for lower risk of fatal myocardial infarction, with consistent direction of results, but high imprecision.
- We found insufficient evidence for several comparisons, including: most DPP-4 inhibitor and GLP-1 agonist comparisons

### **Cardiovascular and Cerebrovascular Morbidity**

- The majority of these comparisons were graded with low strength of evidence because many RCTs had short duration (less than 1 year) and had few cardiovascular or cerebrovascular events, limiting the precision of results.
- Risk of cardiovascular and cerebrovascular morbidity between metformin and thiazolidinedione as monotherapy was inconclusive, with low strength of evidence because of high imprecision and inconsistency in direction of findings.
- Metformin alone was slightly favored over a combination of metformin and rosiglitazone for lower risk of combined fatal and non-fatal ischemic heart disease, with consistent direction of results but high imprecision, which did not reach the level of statistical significance. The pooled odds ratio (OR) for combined fatal and nonfatal ischemic heart disease events was 0.463, 95 percent CI 0.17 to 1.10.
- We found insufficient evidence for several comparisons, including: most DPP-4 inhibitor and GLP-1 agonist comparisons.

## AHRQ Key findings and strength of the evidence: safety outcomes for monotherapy

Comparison	Hypoglycemia	GI adverse events	CHF	Pancreatitis and cholecystitis	Fractures
<b>MONOTHERAPY COMPARISONS</b>					
<b>Metformin vs</b>					
TZD	Neither favored; Mod	Favors TZD; High	Neither favored; Mod	Favors Met*; Low Insufficient†	Favors Met; High
SU	Favored Met; High	Favors SU; Mod	Favors Met; Mod	Insufficient	Unclear; Low
DPP-4 inhibitor	Neither favored; High	Favors DPP-4; Mod	Insufficient	Insufficient	Insufficient
Meglitinides	Favors Met; Mod	Favors Meg‡; Low	Insufficient	Insufficient	Insufficient
GLP-1 agonists	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient
<b>TZD vs</b>					
SU	Favors TZD; High	Neither Favored, High	Favors SU; Mod	Neither favored*; Low Insufficient†	Favors SU; High
DPP-4 inhibitors	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient
Meglitinides	Favors TZD; Low	Unclear; Low	Insufficient	Insufficient	Insufficient
GLP-1 agonists	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient
<b>SU vs</b>					
DPP-4 inhibitors	Favors DPP4; Mod	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient
Meglitinides	Favors Meg; Low	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient
GLP-1 agonist	Favors GLP1; High	Favors SU; Low	Insufficient	Insufficient	Insufficient
<b>DPP-4 inhibitor vs</b>					
Meglitinides	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient
GLP-1 agonists	Insufficient	Insufficient	Insufficient	Insufficient* Neither favored‡;	Insufficient

CHF = congestive heart failure; GI = gastrointestinal; Met = metformin; Rosi = rosiglitazone; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione

\* Key finding and evidence grade for cholecystitis.

† Key finding and evidence grade for pancreatitis.

‡ For diarrhea only.

§ When lower dose of metformin.

¶ For dyspepsia.

The strength of the evidence was defined as follows: High = High confidence that the evidence reflects the true effect. Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of the effect. Mod = Moderate confidence that the evidence reflects the true effect. Further research may change our confidence in the estimate of the effect and may change the estimate. Low = Low confidence that the evidence reflects the true effect. Further research is likely to change our confidence in the estimate of the effect and is likely to change the estimate. Insufficient = Evidence is unavailable.

All other comparisons and intermediate outcomes were graded as insufficient since there were no studies.

## **AHRQ Key Points and Evidence Grades: safety outcomes for monotherapy**

### **Hypoglycemia**

- There was high strength of evidence to conclude that the risk of hypoglycemia with sulfonylureas exceeds the risk with metformin with a pooled OR for mild to moderate hypoglycemic events of 4.6 (95 percent CI 3.2 to 6.5) for sulfonylurea vs metformin.
- There was high strength of evidence to conclude that the risk of hypoglycemia with sulfonylureas exceeds the risk with thiazolidinediones with a pooled OR of 3.9, 95 percent CI 3.0 to 4.9 for mild to moderate hypoglycemia for sulfonylurea vs thiazolidinediones.
- Moderate grade evidence showed that the risk of hypoglycemia with metformin is comparable to the risk with thiazolidinediones.
- Moderate grade evidence showed that the risk of hypoglycemia with sulfonylurea exceeds the risk with DPP-4 inhibitors.
- Moderate grade evidence showed a modest increase (OR 3.0, 95 percent CI 1.8 to 5.2) in risk of hypoglycemia with meglitinides over metformin.
- The evidence about hypoglycemia for the other comparisons had low strength or was insufficient.
- No monotherapy or combination therapy convincingly demonstrated more occurrences of severe hypoglycemia than another.

### **Congestive Heart Failure**

- Moderate evidence showed that thiazolidinediones increase the risk of heart failure when compared to sulfonylureas.
- There were no long-term trials that provide a robust assessment of the comparative safety of the DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists on the risk of heart failure.

### **Severe Lactic Acidosis**

- Moderate strength of evidence indicated that there is no increased risk of lactic acidosis in metformin users compared to those using a sulfonylurea or a combination of metformin and a sulfonylurea.

### **Cancer**

- The evidence had low strength and did not allow definitive conclusions about the risk of cancer with any of the antidiabetic medication comparisons.

### **Hip and Non-Hip Fractures**

- High grade evidence showed that thiazolidinediones, either in combination with another medication or as monotherapy, are associated with a higher risk of bone fractures compared with metformin alone or in combination with sulfonylurea.

### **Pancreatitis**

- The evidence had low strength and did not allow definitive conclusions about the comparative safety of oral antidiabetic agents on the outcome of acute pancreatitis.

### **Gastrointestinal (GI) Side Effects**

- High grade evidence showed that metformin was associated with more frequent GI adverse events compared with thiazolidinediones.
- High strength of evidence demonstrated that the rates of GI adverse effects were similar between thiazolidinediones and sulfonylureas.
- Moderate strength of evidence showed that metformin was associated with more frequent GI adverse events compared with second-generation sulfonylureas.
- Moderate strength of evidence showed that metformin was associated with more frequent GI adverse events compared with DPP-4 inhibitors



## **6. Résumé des résultats: Diabète de type 2: Bithérapie**



## **6.1. Bithérapie vs monothérapie**



### 6.1.1. Sulphonylurée + metformine vs placebo + metformine

Glimepiride 4mg/d + Metformin 2000mg/d vs Placebo + Metformin 2000mg/d (Nauck 2009)				
N/n	Duration	Population	Results	
N=1, n= 1091 in total	Mean: 26w	Inadequately controlled type 2 diabetes Prior R: Monotherapy: 36% Combination therapy 64%  Mean age: 57y DMII duration: 8y Baseline HbA1c: 8.4%	Change in HbA1c (PE)	Glimepiride 4mg: -1.0% Placebo: +0.1%
				Glim vs pla: NR Grade assessment: NA
			Change in body weight (SE)	Glimepiride 4mg: +1.0kg Placebo: -1.5kg
				Glim vs pla: NR Grade assessment: NA
Hypoglycemic events (minor)	Glimepiride: 17.0% Placebo: 3.0% NT			
	Gastro- intestinal AEs	Glimepride 4mg: 17% Placebo: 17% NT		

Il s'agissait d'une étude à six bras au cours de laquelle la liraglutide a été comparée, à différentes doses, au glimépiride et à un placebo, toujours combinés à la metformine, chez des patients atteints d'un diabète de type 2 dont la glycémie est insuffisamment contrôlée.

La comparaison glimépiride + metformine vs placebo + metformine n'a pas été statistiquement testée.

**GRADE: NA**

Aucune autre étude n'a répondu à nos critères d'inclusion.

### **6.1.2. Répaglinide + metformine vs placebo + metformine**

Aucune étude n'a répondu à nos critères d'inclusion

### **6.1.3. Pioglitazone + metformine vs placebo + metformine**

Aucune étude n'a répondu à nos critères d'inclusion.

### 6.1.4. Critères de jugement forts: PROactive. Pioglitazone vs placebo, ajouté à un traitement existant

Pioglitazone vs placebo (with other glucose-lowering drugs) (Dormandy 2005: PROactive)							
N/n	Duration	Population	Results				
1/ 5238	Mean 34.5 mo	mean age: 61.7y  evidence of macrovascular disease  DMII duration: mean 8y Baseline HbA1c: median 7.8%	First event: All-cause mortality, non-fatal myocardial infarction (including silent), stroke, acute coronary syndrome, endovascular or surgical intervention coronary or leg arteries, amputation above ankle (PE)	Pio (19.7%) vs Placebo (21.7%) HR 0.90 (95% CI 0.80–1.02) NS p=0.095			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 for endpoints	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			First event: All-cause mortality, non-fatal myocardial infarction (excluding silent), stroke (SE)	<b>Pio (11.6%) vs placebo (13.6%)</b> <b>HR=0.84 (95%CI 0.72–0.98)</b> <b>SS in favour of pio (p=0.027)</b> <b>NNT=48 (treat 48 patients over 3y to prevent 1 first major cardiovascular event)</b>			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	NA	OK	-1 sec endpoint
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>				
			Cardiovascular death (SE)	Pio (4.9%) vs Placebo (5.2%) NT			
			All-cause mortality (SE)	Pio (6.8%) vs Placebo (7.1%) HR=0.96 (95%CI 0.78–1.18) = >NS			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Any serious adverse event (n° of patients)	Pio (46%) vs Placebo (48%) NS, p=0.110			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
	-1	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate low quality of evidence</i>							
Any report of heart failure (n° of patients)	<b>Pio 11% vs Placebo: 8%</b> <b>SS, p&lt;0.0001</b>						
Hospital admission for heart failure (n° of patients)	<b>Pio 6% vs Placebo: 4%</b> <b>SS, p=0.007</b>						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>							
Neoplasms(n° of patients)	Pioglitazone: 4% vs Placebo: 4% NT						
Malignant neoplasm bladder (n° of patients)	Pioglitazone: 1% vs Placebo: <1% NS, p=0.069						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1	NA	OK	-1 for low event rates			
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>							

Cette étude a comparé la pioglitazone vs placebo (ajouté à un traitement antidiabétique oral existant) au niveau d'un critère d'évaluation primaire composite, chez des diabétiques de type 2 souffrant d'une maladie macrovasculaire.

Aucune différence significative n'a été observée entre la pioglitazone et le placebo en ce qui concerne la première survenue des événements du critère d'évaluation composite suivant: mortalité totale, infarctus du myocarde non fatal (y compris l'infarctus silencieux), AVC, syndrome coronarien aigu, intervention endovasculaire ou chirurgicale sur les coronaires ou les artères fémorales et amputation au-dessus de la cheville.

On n'a pas, non plus, observé de différence significative au niveau de la mortalité totale considérée séparément.

GRADE: *moderate quality of evidence*

1 critère composite secondaire (premier événement: mortalité totale, infarctus du myocarde non fatal (hors infarctus silencieux), AVC) a toutefois montré une différence significative à l'avantage de la pioglitazone (HR=0.84 (IC à 95% 0.72–0.98). Etant donné que le critère d'évaluation primaire composite n'a pas montré de différence significative, ce résultat doit être considéré en termes d'hypothèse.

GRADE: *low quality of evidence*

Un nombre significativement plus élevé de patients avec insuffisance cardiaque (11% vs 8%,  $p < 0.0001$ ) et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (6% vs 4%,  $p = 0.0007$ ) a été rapporté sous pioglitazone que sous placebo.

GRADE: *moderate quality of evidence*

Aucune différence significative n'a été observée au niveau des tumeurs malignes de la vessie.

GRADE: *low quality of evidence*



### 6.1.5. Linagliptine + metformine vs placebo + metformine

Linagliptin 5mg/d + Metformin ≥1500mg/d vs Placebo + Metformin ≥1500mg/d (Taskinen 2011)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=1, n= 701	24w	Type 2 diabetes Inadequately controlled  mean age: 56.5y  Prior R: metformin and max. 1 other OAD(washed out before study) DMII duration: 55% had DMII >5 years Baseline HbA1c: mean 8.1%	Change in HbA1c (PE)	Lina+met: -0.49%								
				Met: +0.15%								
				Treatment difference: -0.64% (95% ci: -0.78 to -0.50)								
				<b>P&lt;0.0001</b> <b>SS in favour of linagliptin + metformin</b>								
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
OK	NA	OK	OK									
Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>												
Change in body weight		Lina+met: -0.4kg										
		Met: -0.5kg										
		NT										
		Grade assessment: <i>NA</i>										
Hypoglycemia		Lina+met: 0.6%										
		Met: 2.8%										
		NT										
		Grade assessment: <i>NA</i>										

- Un RCT s'est penché sur la comparaison linagliptine 5 mg/j et metformine ≥1500 mg/j vs metformine ≥1500 mg/j en monothérapie.

La linagliptine a présenté des réductions significatives de l'HbA1c vs l'ajout d'un placebo (p<0,0001).

*GRADE: high quality of evidence*

La différence du changement de poids entre les deux groupes n'a pas été statistiquement testée.

*GRADE: NA*

- Le risque d'hypoglycémie a été rapporté sans toutefois être testé statistiquement.

*GRADE: NA*

### 6.1.6. Saxagliptine + metformine vs placebo + metformine

Saxagliptin 2.5 – 5 – 10 mg/d vs Placebo, added to ongoing metformin therapy (DeFronzo 2009, Yang 2011)							
N/n	Duration	Population	Results				
N=2, n= 1313	24w	mean age 54y  DMII inadequately controlled on metformin DMII duration: 5.1-6.5y Baseline HbA1c: 7.9%  1 study: all Asians	Change from baseline HbA1c (PE)	Saxa 2.5mg	reported in 1/2 studies Saxa 2.5mg + met : -0.59% Placebo +Met: +0.13% Mean difference: -0.73% (95% CI: -0.92 to -0.53) SS		
				Saxa 10mg	reported in 1/2 studies Saxa 2.5mg + met : -0.58% Placebo +Met: +0.13% Mean difference: -0.72% (95% CI: -0.91 to -0.52)		
				<u>Quality</u> -1 low FU and no ITT	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>				
			Change from baseline HbA1c (PE)	Saxa 5 mg	Reported in 2/2 studies Mean difference: -0.83% (95% CI: -1.02 to -0.63) and <b>-0.42% (-0.55, -0.29)</b> <b>SS, P&lt;0.0001</b>		
				<u>Quality</u> OK	<u>Consistency</u> NA	<u>Directness</u> OK	<u>Imprecision</u> OK
				Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>			
			BMI (kg/m <sup>2</sup> )	not reported			
				Grade assessment: <i>NA</i>			
			Upper respiratory tract infections	Reported in 1/2 trials Saxa 5mg + met: 6.7% Placebo + met: 4.5% TNR			
Grade assessment: <i>NA</i>							
Hypo- glycaemia	Reported in 2/2 trials NT						
	Grade assessment: <i>NA</i>						

- La saxagliptine a été comparée, à différents dosages, à un placebo toujours combiné au traitement par metformine existant chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie est insuffisamment contrôlée sous metformine.

Toutes les doses de saxagliptine induisent une diminution de l'HbA1c qui diffère considérablement du placebo d'un point de vue statistique quand elle est combinée au traitement par metformine existant.

*GRADE: moderate to high quality of evidence*

Le changement de poids n'a pas été rapporté dans ces études.

Des effets indésirables, comme des infections des voies respiratoires supérieures et une hypoglycémie, ont été rapportés sans toutefois avoir été statistiquement testés.

*GRADE: NA*

### 6.1.7. Sitagliptine + metformine vs placebo + metformine

Sitagliptin 100mg/d + Metformin ≥1500mg/d vs Placebo + Metformin ≥1500mg/d (Charbonnel 2006)											
N/n	Duration	Population	Results								
N=1, n= 701	24w	Inadequately controlled type 2 diabetes  mean age: 54.6y  Prior R: metformin ≥1500mg/d DMII duration: 6.2y Baseline HbA1c: mean 8.0% Baseline BMI: mean 31.2	Change in HbA1c (PE)	Sita+met -0.67% Met -0.02% Between-group difference: 0.65% (95% CI: -0.77 to -0.53) p<0.001, <b>SS in favour of sitagliptin plus metformin</b>							
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	NA	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			OK	NA	OK	OK					
Hypoglycemia	Sita+met 1.3% Met 2.1% 'NS' – TNR										
Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>											
			Change in body weight (safety)	between-group difference: NR (p=0.835) NS							
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 for unclear evaluating and reporting</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 for unclear evaluating and reporting	NA	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
-1 for unclear evaluating and reporting	NA	OK	OK								
Grade assessment: <i>NA</i>											

Cette étude a comparé l'inhibiteur de la DPP-4, la sitagliptine, à un placebo ajouté à la metformine chez des diabétiques de type 2 chez lesquels la metformine seule ne donnait pas les effets escomptés.

- A la fin de l'étude (24 semaines) la sitagliptine + metformine a entraîné une baisse plus importante de l'HbA1c que la metformine en monothérapie.

*GRADE: high quality of evidence*

- Les auteurs ont rapporté que le traitement de sitagliptine n'avait pas entraîné un nombre plus élevé de d'épisodes d'hypoglycémie comparativement à la metformine en monothérapie. Aucun test statistique n'a été rapporté.

*GRADE:NA*

- Il n'y a pas eu de différence significative au niveau du changement de poids entre les différents groupes de traitement.

*GRADE: moderate quality of evidence*

### 6.1.8. Vildagliptine + metformine vs placebo + metformine

Vildagliptin 50-100mg/d + Metformin 1000-≥1500mg/d vs Placebo + Metformin ≥1500-2000mg/d (Bosi 2007, Goodman 2009, Filozof 2010, Pan 2012)											
N/n	Duration	Population	Results								
N=4, n= 2266	24w	<p>Type 2 diabetes Inadequately controlled with metformin monotherapy (1000mg/d in 1 trial, ≥1500mg/d in other trials)</p> <p>mean age 54-57y Mean baseline HbA1c 7.3-8.6% mean DMII duration: 4.7y-6.2y (NR in 1 trial)</p> <p>Including 1 Chinese trial (438 patients)</p>	<p>Change in HbA1c (PE), between-group difference</p> <p>Reported in 4/4 studies: Vilda 50mg/d vs Pla (add-on to met 1500mg/d) -0.70% SS Vilda 100mg/d vs Pla (add-on to met 1500mg/d) -0.51% to -1.10% SS Vilda 100mg/d AM vs Pla (add-on to met 1500mg/d) -0.83% SS Vilda100mg/d PM vs Pla (add-on to met 1500mg/d) -0.70% SS</p> <p>Vilda 100mg/d + met 1000mg/d vs met 2000mg/d) -0.14% SS</p> <p><b>All vildagliptin + metformin groups SS better than metformin monotherapy groups.</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 due to high drop-out rates</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i></p>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 due to high drop-out rates	OK	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1 due to high drop-out rates	OK	OK	OK					
			<p>Change in body weight</p> <p>Reported in 2/4 studies: Vilda 100mg/d vs pla (add-on to met 1500mg/d) +0.06kg vs -0.69kg in one study +0.2kg vs -1.0kg in other study <b>(SS in favour of metformin monotherapy)</b></p> <p>Reported in 1/4 studies: Vilda 50mg/d vs pla (add-on to met 1500mg/d) -0.4kg vs -1.0kg (SS in favour of metformin monotherapy) <b>Metformin monotherapy ≥1500mg/d SS better than all vildagliptin + metformin groups.</b></p> <p>Reported in 1/4 studies: Vilda100mg/d + met 1000mg/d vs met 2000mg/d: -1.35kg vs -0.62kg (SS in favour of vilda + met) <b>Vildagliptin in combination with metformin 1000mg/d SS better than metformin monotherapy 2000mg/d.</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade assessment: <i>low quality of evidence</i></p>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	-1	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
-1	-1	OK	OK								
<p>Hypoglycemic events</p> <p>Reported in 4/4 studies but NT Vildagliptin 50mg/d: 0% Vildagliptin 100mg/d: 0.1-0.8% Metformin mono: 0-0.1%</p>											
<p>Mortality</p> <p>Reported in 3/4 studies Vildagliptin 50mg/d: 0% Vildagliptin 100mg/d: 0% Metformin mono: 0%</p>											
			Grade assessment: <i>NA</i>								

- Trois études ont comparé la metformine en monothérapie  $\geq 1500$  mg/j à une thérapie combinée de metformine  $\geq 1500$  mg/j et vildagliptine en dose quotidienne unique de 50 mg et 100mg chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie est insuffisamment contrôlée. L'une de ces études n'incluait que des participants chinois. Une autre de ces études s'est penchée sur la différence éventuelle entre la dose de 100 mg de vildagliptine du matin et celle du soir.
- Une seule étude a comparé la metformine en monothérapie 2000 mg/j avec une thérapie combinée de metformine 1000 mg/j et de vildagliptine 100 mg/j.

Tous les traitements combinés par vildagliptine ont induit une réduction significativement plus élevée de l'HbA1c par rapport à la metformine en monothérapie.

*GRADE: moderate quality of evidence*

- Les résultats relatifs au changement du poids corporel ne sont pas univoques. Trois comparaisons présentent un avantage pour la metformine en monothérapie alors qu'une seule présente un avantage pour la combinaison vildagliptine-metformine. Bien que ces différences soient statistiquement significatives, elles sont cliniquement peu pertinentes (différence moyenne de +/- 0,5 à 1,2 kg).

*GRADE: low quality of evidence*

- Les effets indésirables n'ont pas été statistiquement testés. Aucune de ces études n'a enregistré de cas de décès bien qu'une étude n'ait pas rapporté la mortalité.

*GRADE: NA*

### 6.1.9. Exénatide + metformine vs placebo + metformine

Exenatide 5µg bid or Exenatide 10µg bid vs placebo, added to existing metformin treatment (DeFronzo 2005)													
N/n	Duration	Population	Results										
N=1, n= 336	30w	mean age: 53±10y  Prior R: metformin DMII duration: 5.9y Baseline HbA1c: 8.2±1.1% Baseline BMI: 34	Change from baseline HbA1c (PE)	Exenatide 5µg bid: -40% Exenatide 10µg bid: -0.78% Placebo: +0.08% <b>SS, p&lt;0.002</b>									
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 low FU, no ITT</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 low FU, no ITT	NA	OK	OK	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision							
			-1 low FU, no ITT	NA	OK	OK							
			Change from baseline body weight	Exenatide 5µg bid: -1.6kg Exenatide 10µg bid: -2.8kg Placebo: 0 <b>SS, p&lt;0.001 vs placebo</b>									
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision							
			-1	NA	OK	OK							
			Serious adverse events	Exenatide 5µg bid: 4.5% Exenatide 10µg bid: 2.7% Placebo: 3.5% NT									
			Nausea	Exenatide 5µg bid: 36% Exenatide 10µg bid: 45% Placebo: 23% NT									
Hypoglycemia (mild-moderate)	Exenatide 5µg bid: 4.5% Exenatide 10µg bid: 5.3% Placebo: 5.3% NT												
			Grade assessment: NA										

- Cette étude a comparé l'ajout d'exénatide (5µg ou 10µg – 2x/j) à l'ajout d'un placebo à un traitement existant de metformine, chez des diabétiques de type 2 ayant une glycémie insuffisamment contrôlée.

Comparativement au placebo, l'exénatide a été associé à une baisse significative de l'HbA1c.

*GRADE: moderate quality of evidence*

Comparativement au placebo, l'exénatide a été associé à une baisse significative du poids.

*GRADE: moderate quality of evidence*

- Des effets indésirables ont été rapportés mais ils n'ont pas été testés statistiquement.

*GRADE: NA*

### 6.1.10. Liraglutide + metformine vs placebo + metformine

Liraglutide 0.6-1.2-1.8mg/d + Metformin 2000mg/d vs Metformin 2000mg/d (Nauck 2009)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=1, n= 1091 in total	Mean: 26w	Inadequately controlled type 2 diabetes  Prestudy OAD therapy  All treatments are in combination with metformin!	Change in HbA1c (PE)	Liraglutide 0.6mg: -0.7% Liraglutide 1.2mg: -1.0% Liraglutide 1.8mg: -1.0% Placebo: +0.1%  <b>Lira 0.6 vs plac: -0.8% (95%CI: -1.0, -0.6) =&gt;SS</b> <b>Lira 1.2 vs plac: -1.1% (95%CI: -1.3, -0.9) =&gt;SS</b> <b>Lira 1.8 vs plac: -1.1% (95%CI: -1.3, -0.9) =&gt;SS</b>								
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			OK	NA	OK	OK						
			Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>									
Change in body weight (SE)	Liraglutide 0.6mg: -1.8kg Liraglutide 1.2mg: -2.6kg Liraglutide 1.8mg: -2.8kg Placebo: -1.5kg  <b>Lira 1.2mg and 1.8mg vs plac (p≤0.01)</b> <b>=&gt;SS</b>											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>		Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	NA	OK	OK			
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
OK	NA	OK	OK									
Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>												
		Hypoglycemic events (minor)	Liraglutide (all doses): 3.0% Placebo: 3.0% NT									
		Gastro- intestinal AEs	Liraglutide 0.6mg: 35% Liraglutide 1.2mg: 40% Liraglutide 1.8mg: 44% Placebo: 17% NT									
Grade assessment: <i>NA</i>												

Dans une étude de 26 semaines, des diabétiques de type 2 ayant une glycémie insuffisamment contrôlée ont été randomisés dans différents groupes de traitement: liraglutide (0,6, 1,2 ou 1,8mg/j SC) d'une part et un groupe placebo d'autre part. Tous les traitements ont été associés à de la metformine deux fois par jour 1g.

- Une différence significative a été observée au niveau du changement de l'HbA1c entre les groupes de traitement (actif ou placebo).

*GRADE: high quality of evidence*

- Dans les groupes liraglutide à une dose quotidienne de 1,2 et de 1,8mg, le poids corporel a significativement diminué comparativement au placebo (p≤0.01).

*GRADE: high quality of evidence*

- Cette étude n'a pas effectué de test statistique sur l'incidence des effets indésirables.

*GRADE: NA*

### **6.1.11. Insuline + metformine vs placebo + metformine**

Aucune étude n'a répondu à nos critères d'inclusion.



### 6.1.12. Critères de jugement forts: Insuline glargine ajouté au traitement existant vs traitement standard

Insulin Glargine (added to existing regimen) Vs Standard care (ORIGIN trial investigators 2012)											
N/n	Duration	Population	Results								
1/ 12537	Median follow-up: 6.2y	DMII or IGT or IFG and cardiovascular disease  Prior R: 59% oral glucose-lowering agent Duration diabetes: mean 5.4y Baseline median HbA1c: 6.4%  6% new diabetes <sup>1</sup> , 82% prior diabetes, 12% IGT	Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke or death from cardiovascular causes (per 100 person-years) (PE)	Insulin: 2.94 vs Standard: 2.85(per 100 person-years) HR=1.02 (95%CI: 0.94-1.11) NS: p=0.63							
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1 for low JADAD and no ITT</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 for low JADAD and no ITT	NA	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1 for low JADAD and no ITT	NA	OK	OK					
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
			Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, death from cardiovascular causes, revascularization or hospitalization for heart failure (per 100 person-years)(PE)	Insulin: 5.52 vs Standard: 5.28 HR=1.04 (95%CI: 0.97-1.11) NS: p=0.27							
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			-1	NA	OK	OK					
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
New onset diabetes during or after trial (among 1456 participants without baseline diabetes)	Insulin: 30% vs Standard: 35% OR=0.80 (95%CI: 0.64-1.00) NS: p=0.05										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>- 1</td> <td>NA</td> <td>-1different diabetes definition</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	- 1	NA	-1different diabetes definition	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
- 1	NA	-1different diabetes definition	OK								
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>											
Severe hypoglycemia (per 100 person-years)	Insulin: 1.00 vs Standard: 0.31 <b>SS: p&lt;0.001 in favour of standard</b>										
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
-1	NA	OK	OK								
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											
Weight (median change)	Insulin: +1.6kg vs Standard: -0.5kg NT										

Dans cette étude, des patients présentant une pathologie cardiovasculaire documentée et un diabète de type 2, valeurs anormales de la glycémie à jeun ou trouble de la tolérance au glucose ont été randomisés dans un groupe avec ajout d'insuline glargine au traitement existant et un groupe avec poursuite du traitement standard. Après un suivi médian de 6,2 ans, on ne constate pas de différence significative au niveau du critère d'évaluation composite d'infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal et mortalité cardiovasculaire (HR=1.02 avec IC à 95%: 0.94-1.11)

GRADE: *moderate quality of evidence*

Dans le groupe traité avec l'insuline glargine on constate une incidence d'hypoglycémie significativement plus élevée que dans le groupe ayant reçu le traitement standard (1.00/100personnes-années vs 0.31/100personnes-années,  $p < 0.001$ ).

GRADE: *moderate quality of evidence*

Dans une analyse en sous-groupe préalablement définie et réalisée chez des patients initialement non diabétiques, on ne constate pas de différence significative en termes de développement du diabète (OR=0.80 avec IC: 0.64-1.00).

GRADE: *low quality of evidence*

### 6.1.13. Critères de jugement forts: UKPDS 34bis. Sulphonylurée + metformine vs sulphonylurée

Metformin + sulphonylurea vs sulphonylurea (UKPDS34 1998)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=1 N=537	mean 6.6y	Mean age: 59y  prior R: maximum doses sulfonylurea DMII duration: mean 7.1y  Mean baseline HbA1c: 7.5% Mean BMI: 29.6 kg/m <sup>2</sup>	Any diabetes-related endpoint*(PE)	Met+SU: 60.5 /1000 patient years SU: 58.4/1000 patient years RR=1.04(95%CI: 0.77-1.42) NS								
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1(power?)</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1(power?)	OK	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
			-1(power?)	OK	OK	OK						
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>									
			Diabetes-related death (PE)	Met+SU: 16.8 /1000 patient years SU:8.6/1000 patient years RR=1.96 (95%CI: 1.02-3.75) <b>SS, p=0.039 in favour of SU alone</b> NNT=22 (treat 22 for median 6.6y to cause one more death from diabetes)								
			All-cause mortality (PE)	Met+SU: 30.3/1000 patient years vs SU:19.1/1000 patient years RR=1.60 (95%CI 1.02-2.52) <b>NS, p=0.039 in favour of SU alone</b> NNT=17(treat 22 for median 6.6y to cause one more death)								
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td></td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	OK	OK	
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
			-1	OK	OK							
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>												
Microvascular disease	Met+SU: 10.1 /1000 patient years vs SU:12.1/1000 patient years RR=0.84 (95%CI 1.43-1.66) NS											
Other clinical endpoints	NS											
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	OK	OK	OK			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>									
-1	OK	OK	OK									
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>												
HbA1c over 4y (median)	Met+SU: 7.7% vs SU:8.2% NT											

Cette étude additionnelle UKPDS a comparé l'ajout de metformine à une sulphonylurée vs la poursuite de la sulphonylurée en monothérapie chez des patients dont la glycémie n'était pas suffisamment contrôlée sous sulphonylurée.

Les chercheurs n'ont trouvé de différence significative pour aucun des 'any diabetes-related endpoint'.

Les patients traités par metformine + sulphonylurée avaient un risque de décès lié au diabète plus élevé (RR=1,96 (IC à 95%: 1,02-3,75)). La mortalité générale a aussi été plus élevée dans le groupe des patients traités par metformine + sulphonylurée que dans le groupe traité par sulphonylurée en monothérapie (RR= 1,60 (IC à 95% 1,02-2,52)).

GRADE: *Moderate quality of evidence*

#### **6.1.14. Linagliptine + sulphonylurée vs placebo + sulphonylurée**

Aucune étude n'a répondu à nos critères d'inclusion.

## **6.2. Bithérapie vs bithérapie**



## 6.2.1. Pioglitazone + metformine vs sulphonylurée + metformine

### 6.2.1.1. Pioglitazone + metformine vs gliclazide+ metformine

Pioglitazone 15-45mg/d vs Gliclazide 80-320mg/d; in addition to ongoing metformin therapy (Matthews 2005(1y), Charbonnel 2005 (2y,FU study))									
N/n	Duration	Population	Results						
N=1, n= 630	1 and 2y	mean age: 56.5y  Prior R: metformin 2*850mg/d  DMII duration: 5.7y  Baseline HbA1c: 8.62%	HbA1c (PE) 1y	Pioglitazone: -0.99%					
				Gliclazide: -1.01%					
				between-group difference: 0.02%, p=0.837 => NS					
						<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
						OK	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>						
			HbA1c (PE) 2y	Pioglitazone: -0.89%					
				Gliclazide: -0.77%					
				between-group difference: 0.12%, p=0.200 => NS					
						<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 low FU and not ITT	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>									
Adverse events 1y	Pioglitazone 55.5% vs gliclazide 58.1%								
	NT								
Grade assessment: <i>NA</i>									
Hypoglycaemia 1y	Pioglitazone 1.3% vs gliclazide 11.2%								
	NT								
Grade assessment: <i>NA</i>									
Oedema 1y	Pioglitazone 6.3% vs gliclazide 2.2%								
	NT								
Grade assessment: <i>NA</i>									

Cette étude démontre que chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie est insuffisamment contrôlée sous metformine en monothérapie, la combinaison metformine-pioglitazone induit une diminution de l'HbA1c identique après 1 et 2 ans à celle de la combinaison metformine-gliclazide. Les patients présentant des antécédents de morbidité cardiovasculaire ont été exclus.

*GRADE: High quality of evidence*

Aucun test statistique n'a été rapporté pour les effets indésirables.

*GRADE: NA*

### 6.2.1.2. Pioglitazone + metformine vs glimépiride + metformine

Pioglitazone 15mg/d vs Glimepiride 2mg/d, in addition to ongoing metformin therapy (Pfutzner 2011)						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1, n= 305	6 mo	mean age: 59y  Inadequately controlled DMII Prior R: metformin 2*850mg	HbA1c	Pio+metf: -0.8% Glime+metf: -1.0% "NS", TNR		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 low jadad and FU	NA	-1 for primary outcome cholesterol	OK
			Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>			
			DMII duration: 6y  Baseline HbA1c: 7.3%	Weight	Pio+metf: +0.7kg Glime+metf +0.7kg "NS", TNR	
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>
		-1		NA	-1	OK
		Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>				
		Hypoglycemia		Pio+metf: n=2 Glime+metf: n=5 NT		
		Grade assessment: NA				
		Peripheral edema	Pio+metf: n=8 Glime+metf: n=4 NT			
			Grade assessment: NA			

Chez des patients atteints de diabète de type 2, la combinaison metformine-pioglitazone induit une diminution de l'HbA1c identique à celle de la combinaison metformine-glimépiride. Il n'y a aucune différence d'effet sur le poids corporel.

*GRADE: Low quality of evidence*

Aucun test statistique n'a été réalisé sur les effets indésirables.

GRADE: NA



## 6.2.2. Inhibiteurs de la DPP-4 + metformine vs sulphonylurée + metformine

### 6.2.2.1. Linagliptine + metformine vs glimépiride + metformine

Linagliptin 5mg/d + Metformin $\geq$ 1500mg/d vs Glimépiride max 4mg/d + Metformin $\geq$ 1500mg/d (Gallwitz 2012)							
N/n	Duration	Population	Results				
N= 1 n= 1552	2y	mean age: 60y  Prior R: metformin* alone or with 1 additional OAD (washed out during screening)  DMII duration: 53% of patients had DM II for $\geq$ 5 years  Baseline HbA1c: 7.7% (6.5-10%)	Change in HbA1c (PE)	lina+met -0.16% vs glim+met -0.36% Between-group difference: 0.20% (95% CI: 0.09-0.30) p=0.0004 Non-inferiority criterion: 0.35% <b>Linagliptin combi is non-inferior to glimépiride combi</b>			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1 due to high drop-out rate	NA	OK	OK
							Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>
			Change in body weight	lina+met -1.4 kg vs glim+met +1.3 kg treatment difference -2.7 kg (97.5% CI -3.2 to -2.2), p<0.0001 <b>SS in favour of linagliptin combination therapy</b>			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	NA	OK	OK
							Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>
			Adjudicated major cardiovascular events (number of patients with at least one event)	lina+met 12(2%) vs glim+met 26(3%) RR= 0.46 (0.23-0.91) p=0.02 <b>SS in favour of linagliptin combination therapy</b>			
				<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
				-1	NA	-1 for low event rates	OK
							Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>
Hypoglycemia	lina+met 7% vs glim+met 36% p<0.0001 <b>SS in favour of linagliptin combination therapy</b>						
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
	-1	NA	OK	OK			
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			

- Au cours de cette étude de deux ans, des patients atteints de diabète de type 2 et dont l'HbA1c était entre 6,5 et 10 % sous metformine en monothérapie ou sous un seul antidiabétique oral complémentaire (développé pendant le dépistage) ont été randomisés en linagliptine 5 mg/j et glimépiride 1-4 mg/j.

La diminution de l'HbA1c moyen était identique dans les deux groupes (différence : 0,20 %), ce qui satisfait au critère de non-infériorité préétabli de 0,35 %.

*GRADE: moderate quality of evidence*

- Le poids corporel a diminué avec la linagliptine mais a augmenté avec le glimépiride. La différence entre les groupes de traitement s'élevait à -2,7 kg (p<0.0001).

*GRADE: moderate quality of evidence*

- L'incidence d'épisodes hypoglycémiques était significativement (env. 5x) inférieure sous linagliptine que sous glimépiride.

*GRADE: moderate quality of evidence*

- La linagliptine a par ailleurs induit significativement moins d'effets indésirables cardiovasculaires que le glimépiride.

*GRADE: low quality of evidence*

### 6.2.2.2. Saxagliptine + metformine vs glipizide + metformine

Saxagliptin 5mg/d vs Glipizide max 20mg/d , in addition to ongoing metformin (Göke 2010)												
N/n	Duration	Population	Results									
N= 1 n= 858	52w	mean age: 57.6y  Prior R: metformin mean dose 1910 mg  DMII duration: 5.4y  Baseline HbA1c: 7.7%	HbA1c (PE)	Per protocol: Saxa + metform: -0.74% Glipi + metform: -0.80% Mean diff= 0.06% (-0.05, 0.16) <b>NS</b> ITT (no statistical analysis) Saxa + metform: -0.57% Glipi + metform: -0.66%								
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 for low FU and no reporting ITT</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 for low FU and no reporting ITT	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1 for low FU and no reporting ITT	NA	OK	OK						
				Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>								
			Body weight	Saxa + metform: -1.1kg Glipi + metform: +1.1kg <b>Mean diff= -2.2kg (-2.7, -1.7)</b> <b>SS, p&lt;0.0001</b>								
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1	NA	OK	OK						
				Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>								
			Serious adverse events	Saxa + metform: 9.1% Glipi + metform: 7.4% NT								
				Grade assessment: <i>NA</i>								
Hypo-glycaemia	Saxa + metform: 3.0% Glipi + metform: 36.3% <b>Mean diff= -33.2% (-38.1, -28.5)</b> <b>SS, p&lt;0.0001</b>											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK			
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
-1	NA	OK	OK									
	Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>											

Chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie est insuffisamment contrôlée sous metformine (HbA1c  $\geq$  6,5 %), la combinaison saxagliptine-metformine n'est pas inférieure à la combinaison glipizide-metformine pour le critère d'évaluation de la diminution de l'HbA1c après 52 semaines.

La différence de variation de poids entre les deux groupes est statistiquement significative.

*GRADE: Moderate quality of evidence*

La saxagliptine présente moins de risques d'hypoglycémie par rapport au glipizide.

*GRADE: Moderate quality of evidence*

### 6.2.2.3. Sitagliptine + metformine vs glimépiride + metformine

#### 6.2.2.3. bis. Summary and conclusions. Sitagliptine + metformine vs glimépiride + metformine

Sitagliptin 100mg/d vs Glimepiride max 6mg/d, in addition to ongoing metformin (Arechavaleta 2011)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=1, n= 1035	30w	-mean age: 56y -DMII duration: 6.8y -Baseline HbA1c: 7.5% -stable dose of metformin (>1500mg/d)	HbA1c (PE)	Sita + metform: -0.46 Glime + metform: -0.52 Mean diff= 0.07 (95%CI -0.02, 0.16) <b>NS</b>								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			OK	NA	OK	OK						
				Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>								
			Weight	Sita+metform -0.8kg Glime+metform +1.2kg <b>Mean diff = -2.0kg</b> <b>SS, p&lt;0.001</b>								
				<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			OK	NA	OK	OK						
				Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>								
			Hypoglycemia	Sita + metform: 7% Glime + metform: 22% <b>Mean diff=-15.0% (95%CI -19.3, -10.9)</b> <b>SS, p&lt;0.001</b>								
				Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>								
Serious adverse events	Sita + metform: 16/516 (3.1%) Glime + metform: 11/519 (2.1%) Mean diff= 1.0 (95%CI -1.0, 3.1) <b>NS</b>											
	<table border="1"> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	NA	OK	OK			
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
OK	NA	OK	OK									
	Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>											

Chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie est insuffisamment contrôlée (HbA1c ≥ 6,5 %) sous metformine en monothérapie, la sitagliptine confère une diminution identique de l'HbA1c après 30 semaines par rapport au glimépiride. La sitagliptine induit une perte de poids alors que le glimépiride induit une prise de poids. La différence moyenne entre les deux groupes est de -2,0 kg (p<0,001).

*GRADE: High quality of evidence*

Par rapport au glimépiride, la sitagliptine présente un risque plus faible d'hypoglycémie.

*GRADE: High quality of evidence*

### 6.2.2.4. Sitagliptine + metformine vs glipizide + metformine

Sitagliptin 100mg vs Glipizide 5mg (uptitrated to max 20mg) (Nauck 2007, Seck 2010)						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1, n=1172	Results after 1y and 2y	-mean age 57y -Prior R: OAD naive 5%, monotherapy 75%; bitherapy 20% -DMII duration: 5.8y -Baseline HbA1c: 7.3%	HbA1c (PE) Results after 1y	Sitagliptin -0.51% Glipizide-0.56% Diff sita-glipi 0.04% (-0.04, 0.13); NS		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			OK	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>			
			HbA1c (PE) Results after 2y	Sitagliptin -0.33% Glipizide -0.35% Diff sita-glipi 0.01% (-0.08, 0.10); NS		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 high drop out	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Weight Results after 1y	Sitagliptin -1.5kg Glipizide +1.1kg Diff sita-glipi <b>-2.5kg (-3.1, 2.0)</b> <b>SS; P&lt;0.001</b> "clinically meaningful difference"		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			OK	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>			
			Deaths after 2y	Sitagliptin 1 (0.2%) Glipizide 8 (1.4%) <b>Diff sita-glipi -1.2% (-2.5, -0.2) SS</b>		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	NA	OK	-1 low event rate
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						
Hypoglycemia after 2y	Sitagliptine 5.3% Glipizide 34.1% <b>Diff sita-glipi -28.8% (-33,-24.5) SS</b>					
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						
Other AE (2y)	Sita glipizid diff (95%CI)					
Cystitis	1.4% 0.2% <b>1.2% (0.2, 2.5), SS</b>					
UTI	7.5% 4.3% <b>3.2 % (0.5, 6.0), SS</b>					
Weight decrease	1.0% 0.0% <b>1.0 % (0.2, 2.2), SS</b>					
Asthma	1.5% 0.3% <b>1.2 % (0.0, 2.6), SS</b>					
Cataract	0.5% 2.4% <b>-1.9% (-3.5, -0.5), SS</b>					
Peripheral oedema	2.2% 3.8% -1.6% (-3.6, 0.4), NS					
Hypoaesthesia	0.2% 1.7% <b>-1.5% (-3.0, -0.4), SS</b>					
Prostatitis	0.2% 1.2% -1.0% (-2.3, -0.0), NS					
pyelonephritis	n=1 n=3 TNR					
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1	NA	OK	-1			
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						

-Cette étude (chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie est insuffisamment contrôlée) s'est penchée sur la sitagliptine vs le glipizide et rapporte des résultats après 1 et 2 ans. Elle n'a noté aucune différence au niveau de la baisse de l'HbA1c des diabétiques de type 2 entre la sitagliptine et le glipizide lorsqu'ils étaient associés à de la metformine.

*GRADE: high quality of evidence*

Le poids diminue avec la sitagliptine et augmente avec le glipizide. La différence de prise de poids entre les deux groupes est de 2.5kg, ce qui est statistiquement significatif ( $p < 0,001$ ).

*GRADE: high quality of evidence*

-Comparativement au glipizide, la sitagliptine a entraîné moins d'hypoglycémies.

*GRADE: moderate quality of evidence*

On a noté une mortalité significativement supérieure dans le groupe glipizide.

La sitagliptine a entraîné un risque significativement supérieur d'infection des voies urinaires et d'asthme.

Il y a plus de cataractes et hypoesthésies dans le groupe glipizide.

*GRADE: low quality of evidence*

### 6.2.2.5. Vildagliptine + metformine vs gliclazide + metformine

Vildagliptin 2*50mg/d vs Gliclazide max 320mg/d , in addition to ongoing metformin (Filozof 2010)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=1, n= 1007	52w	mean age: 59.5y  Prior R: Stable dose of metformin >=1500mg/d  DMII duration: 6.6y Baseline HbA1c: 8.5%	HbA1c (PE) (per protocol)	Vilda+metform: -0.81% Glicla+metform: -0.85% Mean diff in graph (95% BI -0.11%, 0.20%) NS "comparable results in ITT population", TNR								
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 for low FU and no ITT reported</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 for low FU and no ITT reported	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1 for low FU and no ITT reported	NA	OK	OK						
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
			Body weight	Vilda+metform: +0.08kg Glicla+metform: +1.36kg <b>P&lt;0.001</b> <b>SS</b>								
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1	NA	OK	OK						
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
Hypo-glycaemic events	"Low in both groups, but nearly twice as high in the gliclazide group als in the vildagliptin group" (11 vs 6 events, TNR)											
	Grade assessment: <i>NA</i>											
% of patients with serious adverse events	Vilda+metform: 11.8% Glicla+metform: 16.4% Mean diff NR; TNR											
	Grade assessment: <i>NA</i>											
Clinically significant gastrointestinal AE	Vilda+metform: 0.6% Glicla+metform: 0.8% TNR											
	Grade assessment: <i>NA</i>											

Chez des patients atteints de diabète de type 2 qui ne sont pas suffisamment sous contrôle (HbA1c ≥ 7,5 %) avec la metformine en monothérapie, la vildagliptine comparée au gliclazide confère une diminution équivalente de l'HbA1C après 52 semaines.

*GRADE: Moderate quality of evidence*

Le poids ne diminue pas avec la vildagliptine (+ 0,08 kg) et augmente avec le gliclazide (+ 1,36 kg). La différence de prise de poids entre les deux groupes est statistiquement significative (p<0,001).

*GRADE: Moderate quality of evidence*

Aucun test statistique n'a été rapporté pour les effets indésirables.

*GRADE: NA*

### 6.2.2.6. Vildagliptine + metformine vs glimépiride + metformine

Vildagliptin 2*50mg/d vs Glimepiride max 6mg/d, in addition to ongoing metformin (Matthews 2010, Ferranini 2009)										
N/n	Duration	Population	Results							
N=1, n= 3118	2y	Mean age: 57  Prior R: metformin, mean dose 1894mg  DMII duration: 5.7y  Baseline HbA1c: 7.3%	HbA1c (PE)	Change in HbA1c PP analysis :						
				Vilda+metform: -0.1%						
				Glime+metform: -0.1%						
				NS ITT " similar results", NR						
						<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	
						-1 for low FU and not reporting ITT	NA	OK	OK	
			Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>							
						Change in body weight	Vilda+metform: -0.3kg Glime+metform: +1.2kg <b>Mean diff=-1.5kg</b> <b>SS, p&lt;0.001</b>			
							<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
							-1	NA	OK	OK
Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>										
			Patients with serious adverse events	Vilda+metform: 15.2% Glime+metform: 16.4% TNR						
Grade assessment: <i>NA</i>										
			Patients with hypoglycaemic events	Vilda+metform: 2.3% Glime+metform: 18.2% "14 fold difference", TNR						
Grade assessment: <i>NA</i>										

Chez des patients atteints de diabète de type 2 qui ne sont pas suffisamment sous contrôle (HbA1c  $\geq$  6,5 %) avec la metformine en monothérapie, la vildagliptine comparée au glimépiride confère une amélioration équivalente de l'HbA1C après 52 semaines.

*GRADE: Moderate quality of evidence*

L'on observe une légère perte de poids avec la vildagliptine et une prise de poids avec le glimépiride. La différence moyenne entre les deux groupes est de 1,5 kg ( $p < 0,001$ ).

*GRADE: Moderate quality of evidence*

Aucun test statistique n'a été rapporté pour les effets indésirables.

*GRADE: NA*



## 6.2.3. Inhibiteurs de la DPP-4 + metformine vs pioglitazone + metformine

### 6.2.3.1. Vildagliptine + metformine vs pioglitazone + metformine

Vildagliptin 100mg/d vs Pioglitazone 30mg/d, in addition to ongoing metformin (Bolli 2008 (24w), Bolli 2009 (FU 1y))						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1, n= 576	24w 52w	mean age: 57y  Prior R: metformin ≥1500mg/d  DMII mean duration: 6.4y  Baseline mean HbA1c: 8.4%	HbA1c (PE) After 24w	Vildagliptin -0.88%		
				Pioglitazone -0.98%		
				between-group difference: 0.10% (95%CI: -0.05 to 0.26) <b>vildagliptin is non-inferior to pioglitazone</b>		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 for poor description and incorrect ITT	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>			
			HbA1c (PE) After 1y	Vildagliptin -0.6%		
				Pioglitazone -0.6% (p<0.001)		
				<b>vildagliptin is non-inferior to pioglitazone</b>		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
-2 +not reporting attrition	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>						
Weight (24w)	Vildagliptin +0.3kg Pioglitazone +1.9kg between-group difference: -1.6kg (p<0.001) => SS					
Weight (1y)	vildagliptin +0.2kg pioglitazone +2.6kg <b>Between-group difference: NT</b>					
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
	-1	NA	OK	OK		
Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>						
Hypoglycemia (mild)(1y)	vildagliptin 0.3% pioglitazone 0.3% NT					
Grade assessment: <i>NA</i>						
Serious adverse event (1y)	vildagliptin 4.1% pioglitazone 8.9% NT					
Grade assessment: <i>NA</i>						
Peripheral edema (1y)	vildagliptin 10.8% pioglitazone 11.1% NT					
Grade assessment: <i>NA</i>						

Chez des patients présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c > 7,5 %) sous metformine, l'ajout de vildagliptine s'avère aussi efficace que l'ajout de pioglitazone au critère d'évaluation HbA1C après 24 et 52 semaines.

*GRADE: Moderate quality of evidence (24 w)*  
*Low quality of evidence (52w)*

Après 24 semaines, le pioglitazone présente une prise de poids plus élevée que la vildagliptine ( $p < 0,001$ ).

*GRADE: Moderate quality of evidence*

Aucun test statistique n'a été rapporté pour les effets indésirables.

*GRADE: NA*

## 6.2.4. Inhibiteurs de la DPP-4 + metformine vs insuline + metformine

### 6.2.4.1. Insuline glargine + metformine vs sitagliptine + metformine

Insulin glargine (dose titration) vs Sitagliptin 100mg, in addition to ongoing metformin therapy (Aschner 2012)									
N/n	Duration	Population	Results						
N=1, n= 515	24w	mean age: 53.6y  Prior R: metformin 1800mg/d  DM2 duration: 4.5y  Baseline HbA1c: 8.5%	HbA1c (PE)	Insulin: -1.72%					
				Sitagliptin: -1.13%					
				Mean difference: -0.59% (95%CI: -0.77 to -0.42) <b>SS: p&lt;0.0001 in favour of insulin glargine</b>					
						<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
						-1 for not blinding	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>						
					All hypo-glycaemic episodes	Insulin: 4.21/ patient-year			
						Sitagliptin: 0.50/patient-year			
						Ratio: 8.45 (95%CI: 5.55-12.87) <b>SS: p&lt;0.0001 in favour of sitagliptin</b>			
						<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
						-1	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>						
		Severe hypo-glycaemia	Insulin: 1% of patients						
			Sitagliptin: <1% of patients						
			Ratio: 3.40 (95%CI: 0.35-32.72) NS: p=0.29						
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
			-1	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>									
		Nocturnal hypoglycaemia	Insulin: 0.92/patient-year						
			Sitagliptin: 0.07/patient-year						
			Ratio:12.41 (95%CI: 5.43–28.35) <b>SS: p&lt;0.0001 in favour of sitagliptin</b>						
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
			-1	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>									
		Serious adverse event	Insulin: 6%						
			Sitagliptin: 3%						
			NT						
Grade assessment: <i>NA</i>									

Chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c > 7 %) sous metformine, après 24 semaines, l'on obtient avec l'insuline glargine une plus forte diminution de l'HbA1c par rapport à la sitagliptine ajoutée à la metformine.

*GRADE: Moderate quality of evidence*

Au cours de cette étude, l'on a enregistré plus d'épisodes hypoglycémiques et plus d'épisodes hypoglycémiques nocturnes sous insuline glargine que sous sitagliptine. Les épisodes hypoglycémiques graves étaient similaires dans les 2 groupes.

*GRADE: Moderate quality of evidence*

## 6.2.5. Analogues du GLP-1 + metformine vs sulphonylurée + metformine

### 6.2.5.1. Exénatide + metformine vs glimépiride+ metformine

Exenatide 20µg/d vs glimepiride 1-4 mg/d in addition to ongoing metformin (Gallwitz 2012: EUREXA)						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1 n= 1029	3y	Mean age:56y  Prior R: metformin, suboptimal glycaemic control  DMII duration: 5.7y Baseline HbA1c: 7.5%  (Exenatide mean dose 17.35 µg/d) Glimépiride mean dose 2.01mg/d)	Median time to treatment failure (PE) (inadequate glycaemic control, HbA1c>9% after first 3m or >7% at two consecutive visits 3m apart after the first 6 months)	Exenatide: 180w Glimépiride: 142w <b>SS, p=0.032</b>		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 low FU, no ITT	NA	-1 for applicability composite	OK
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
			Mean change in HbA1c	Exenatide: -0.36% Glimépiride: -0.21% <b>SS, p=0.002</b>		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
			Body weight	Exenatide: -3.32 kg Glimépiride: +1.15 kg <b>SS, p&lt;0.0001</b>		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>			
% of patients with -Nocturnal hypoglaecemia -Non-nocturnal hypoglycemia -Severe hypoglycemia -Hypoglycaemia rate	Exenatide <b>10%</b> <b>35%</b> <1% <b>1.52/y</b>	Glimépiride <b>16%</b> <b>66%</b> 0% <b>5.32/y</b>	<b>p=0.007</b> <b>p&lt;0.0001</b> p=0.319 <b>p&lt;0.0001</b>			
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>						
Pancreatitis Thyroid cancer Coronary artery disease Nephrolithiasis  Gastro-intestinal: Nausea Diarrhoea Vomiting Dyspepsia Dropout due to GI events Dropout due to diarrhoea	Exenatide n=1 n=0 n=0 n=3  29% 12% 9% 5% 4% 3%	glimépiride n=1 n=1 n=4 n=0  2% 7% 2% 4% 0% 0%	      TNR TNR TNR TNR TNR TNR			
Grade assessment: <i>NA</i>						

- Cette étude a examiné l'effet de l'ajout d'exénatide à un traitement existant de metformine comparativement à l'ajout de glimépiride à un traitement existant de metformine chez des diabétiques de type 2 dont le contrôle de la glycémie était insuffisant sous metformine. Il convient de remarquer que la dose moyenne de glimépiride étudiée était plutôt faible comparativement à la dose maximum recommandée.

Le délai moyen jusqu'à 'l'échec thérapeutique' a été significativement plus long sous exénatide que sous glimépiride.

*GRADE: low quality of evidence*

L'exénatide administré à une dose quotidienne moyenne de 17.35µg a entraîné une baisse significativement plus élevée de l'HbA1c que le glimépiride à une dose quotidienne moyenne de 2mg.

*GRADE: moderate quality of evidence*

On a noté une différence significative au niveau du changement du poids entre l'exénatide et le glimépiride.

*GRADE: moderate quality of evidence*

Un plus grand nombre de patients ont eu des épisodes d'hypoglycémie (aussi bien la nuit qu'en dehors de la nuit) sous glimépiride que sous exénatide. Le nombre de patients ayant fait des hypoglycémies sévères n'a pas été significativement différent.

*GRADE: moderate quality of evidence*

Il convient de remarquer que la différence au niveau de l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux n'a fait l'objet d'aucun test statistique.

*GRADE: NA*

### 6.2.5.2. Liraglutide + metformine vs glimépiride + metformine

Liraglutide 0.6-1.2-1.8mg/d + Metformin 2000mg/d vs Glimépiride 4mg + Metformin 2000mg/d (Nauck 2009)											
N/n	Duration	Population	Results								
N=1, n= 1091	Mean: 26w	Inadequately controlled type 2 diabetes  mean age: 57y Prior R: Monotherapy: 36% Combination therapy 64% DMII duration: 8y Baseline HbA1c: 8.4%	Change in HbA1c (PE)	Liraglutide 0.6mg: -0.7% Liraglutide 1.2mg: -1.0% Liraglutide 1.8mg: -1.0% Glimépiride 4mg: -1.0% Lira 0.6 vs glim: NR Lira 1.2 vs glim: 0.0% (-0.2, 0.2) =>NS Lira 1.8 vs glim: 0.0% (-0.2, 0.2) =>NS							
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	NA	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision					
			OK	NA	OK	OK					
Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>											
Change in body weight (SE)	Liraglutide 0.6mg: -1.8kg Liraglutide 1.2mg: -2.6kg Liraglutide 1.8mg: -2.8kg Glimépiride 4mg: +1.0kg <b>Liraglutide (all doses) vs glimépiride: p&lt;0.0001</b> <b>=&gt;SS</b>										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	NA	OK	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
OK	NA	OK	OK								
Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>											
Hypoglycemic events (minor)	Liraglutide (all doses): 3.0% Glimépiride: 17.0% <b>Liraglutide vs glimépiride: p&lt;0.001</b> <b>=&gt;SS</b>										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OK</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	OK	NA	OK	OK		
Quality	Consistency	Directness	Imprecision								
OK	NA	OK	OK								
Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>											
Gastro- intestinal AEs	Liraglutide 0.6mg: 35% Liraglutide 1.2mg: 40% Liraglutide 1.8mg: 44% Glimépiride: 17% NT										
	Grade assessment: <i>NA</i>										

Cette étude de 26 semaines a randomisé des diabétiques de type 2 dont la glycémie était insuffisamment contrôlée: liraglutide (0,6, 1,2 ou 1,8mg/j SC) d'une part et glimépiride 4mg d'autre part. Tous les traitements ont été combinés à de la metformine deux fois par jour 1g.

- Il n'y a pas eu de différence significative au niveau de la baisse de l'HbA1c entre le liraglutide et le glimépiride.

*GRADE: high quality of evidence*

- Le changement de poids corporel est significativement différent entre les groupes liraglutide comparativement au groupe glimépiride (p<0,0001): à toutes les doses étudiées, le liraglutide a entraîné un amaigrissement moyen tandis que dans le groupe glimépiride le poids corporel a augmenté.

*GRADE: high quality of evidence*

- Le glimépiride a donné significativement plus souvent lieu à des épisodes mineurs d'hypoglycémie que le liraglutide (p<0.001).

*GRADE: high quality of evidence*

- Le nombre des effets indésirables gastro-intestinaux n'a pas été testé statistiquement.

*GRADE: NA*

## 6.2.6. Analogues du GLP-1 + metformine vs inhibiteurs de la DPP-4 + metformine

### 6.2.6.1. Liraglutide + metformine vs sitagliptine + metformine

Liraglutide 1.2mg/d or 1.8mg vs Sitagliptin 100mg/d in addition to metformin (Pratley 2010, Pratley 2011)												
N/n	Duration	Population	Results									
N=1 n= 665	26w initial study, extension to 52y	mean age: 55y  Prior R: NR DMII duration: 6.4y Baseline HbA1c: 8.5%	Change in HbA1c (52w)	Lira 1.2mg: -1.29% Lira 1.8mg: -1.51% Sita 100mg: -0.88% <b>Mean diff lira 1.2mg vs sita: -0.40% (-0.59, -.022), SS, p&lt;0.0001</b> <b>Mean diff lira 1.8mg vs sita: -0.63 (-0.81, -0.44), SS, p&lt;0.0001</b>  <b>(results at 26 weeks also significant)</b>								
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1 low FU, open label</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1 low FU, open label	NA	OK	OK
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision						
			-1 low FU, open label	NA	OK	OK						
				Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>								
			Change in body weight (52w)	Lira 1.2mg: -2.78kg Lira 1.8mg: -3.68kg Sita 100mg: -1.16kg <b>Mean diff lira 1.2mg vs sita: -1.62kg (-2.43,-0.82), SS, p&lt;0.0001</b> <b>Mean diff lira 1.8mg vs sita: -2.53kg (-3.33, -1.72), SS, p&lt;0.0001</b>  <b>(results at 26 weeks also significant)</b>								
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Quality</th> <th>Consistency</th> <th>Directness</th> <th>Imprecision</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </tbody> </table>	Quality	Consistency	Directness	Imprecision	-1	NA	OK	OK
Quality	Consistency	Directness	Imprecision									
-1	NA	OK	OK									
	Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											
Safety	adverse events reported but not tested or test not reported. Grade assessment:NA											
(26 weeks) major hypoglycaemic episode minor hypoglycaemia	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lira 1.2mg</th> <th>Lira 1.2mg</th> <th>Sita</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n=1</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5%</td> <td>5%</td> <td>5%</td> </tr> </tbody> </table> Grade assessment:NA	Lira 1.2mg	Lira 1.2mg	Sita	n=1			5%	5%	5%		
Lira 1.2mg	Lira 1.2mg	Sita										
n=1												
5%	5%	5%										
Nausea (at 52 weeks)	“weekly proportion of participants experiencing nausea did not differ significantly between liraglutide and sitagliptin” TNR Grade assessment:NA											



- Cette étude a comparé le liraglutide et la sitagliptine ajoutés à un traitement existant de metformine chez des diabétiques de type 2 non suffisamment contrôlés.

Le liraglutide (aussi bien 1,2mg que 1,8mg) est associé à une baisse plus importante de l' HbA1c que la sitagliptine 100 mg.

*GRADE: moderate quality of evidence*

Le liraglutide est associé à une baisse de poids significativement plus élevée que la sitagliptine.

*GRADE: moderate quality of evidence*

-Des effets indésirables ont été rapportés mais ils n'ont pas été testés statistiquement.

*GRADE: NA*

### **6.2.7. Analogues de la GLP-1 + metformine vs insuline + metformine**

Aucune étude n'a répondu à nos critères d'inclusion.

### **6.2.8. Analogues insuliniques à longue durée d'action + metformine vs Insuline NPH + metformine**

Aucune étude n'a répondu à nos critères d'inclusion.

### **6.3. Meta-analyses: bithérapie**

Deux méta-analyses ont comparé l'ajout d'un deuxième antidiabétique à l'ajout d'un placebo chez des patients présentant un contrôle glycémique insuffisant sous metformine (Phung 2010, McIntosh 2011). Ils ont réalisé une méta-analyse classique et une méta-analyse de traitement combiné.

Une seule méta-analyse a comparé les inhibiteurs de la DPP-4 avec d'autres antidiabétiques, quand ceux-ci ont été ajoutés au traitement par metformine existant (Karagiannis 2012).

Les comparaisons portent sur des classes de médicaments plutôt que sur des médicaments individuels et seuls des critères d'évaluation intermédiaires ont été soumis à discussion. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi de rapporter des données des essais individuels et de ne pas parler de ces méta-analyses.



## **7. Résumé des résultats: Diabète de type 2: trithérapie**



## **7.1. Trithérapie vs bithérapie**





### 7.1.1. Exénatide + metformine + sulphonylurée vs placebo +metformine + sulphonylurée

Exenatide 5-10µg SC/d vs placebo, in addition to ongoing metformin + sulphonylurea (Kendall 2005)						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1 n= 733	30 weeks	-Mean age 55y -baseline HbA1c 8.5% -BMI 33.6 -8.7-9.4y duration of DM 2 -inadequate control of HbA1c , treatment with metformin and sulphonylurea	HbA1c (PE)	Exenatide 5 µg: -0.55 (p<0.0001 vs pla) Exenatide 10 µg: -0.77 (p<0.0001 vs pla) Placebo: +0.23  <b>Exenatide SS more HbA1c decrease</b>		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			OK	NA	-1 for exclusion of bad responders	OK
			Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>			
			BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Exenatide 5 µg: -1.6kg (±0.2) (p≤0.01) Exenatide 10 µg: -1.6 (±0.2) (p≤0.01) Placebo: -0.9 kg (±0.02)	<b>Exenatide SS more weight loss</b>	
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			OK	NA	-1	OK
			Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>			
			Nausea	Exenatide 5 µg: 39.2% Exenatide 10 µg: 48.5% Placebo: 20.6% <b>NT</b>	Grade assessment: <i>NA</i>	
			Hypoglycemia	Exenatide 5 µg: 19.2% Exenatide 10 µg: 27.8% Placebo: 12.6% <b>NT</b>	Grade assessment: <i>NA</i>	

Comparativement au placebo, l'exénatide 5 et 10 µg SC entraîne une baisse significative de l'HbA1c chez les diabétiques de type 2 non suffisamment contrôlés (en moyenne HbA1c 8,5%) avec l'association de la metformine et d'une sulphonylurée. L'exénatide entraîne une plus grande perte de poids que le placebo.

*GRADE: Moderate quality of evidence*

Aucun test statistique n'a été effectué au niveau des effets indésirables.

*GRADE: NA*

## 7.1.2. Liraglutide + metformine + sulphonylurée vs placebo + metformine + sulphonylurée

Liraglutide 1.8 mg/d vs placebo, in addition to ongoing metformin + sulphonylurea (Russel Jones 2009)						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1, n= 581	Mean: 26w	-Type 2 diabetes -Mean age 57 -Mean BMI 30.4 kg/m <sup>2</sup> -mean HbA1c 8.3% -95% on combination therapy (metformin + sulfonylurea)	HbA1c (PE)	Liraglutide: -1.33% Placebo: -0.24% Difference: -1.09% (95%CI -1.28 to -0.9, p<0.0001) <b>SS in favour of liraglutide</b>		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			OK	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>			
			Weight	Liraglutide: -1.8kg Pla: -0.4kg Liraglutide vs pla: -1.39kg (95%CI -2.10 to -0.69, p=0.0001) <b>SS in favour of liraglutide</b>		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			OK	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>			
			Nausea	Liraglutide: 13.9% Pla: 3.5% (p < 0.0001) <b>SS more nausea with liraglutide</b>		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			OK	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>			
			Diarrhoea	Liraglutide: 10% Pla: 5.3% (p < 0.0001) <b>SS more diarrhoea with liraglutide</b>		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			OK	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>			
			Dyspepsia	Liraglutide: 6.5% Pla:0.9% (p=0.0042) <b>SS more dyspepsia with liraglutide</b>		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			OK	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>High quality of evidence</i>			

Dans cette étude le liraglutide 1,8mg par jour a été comparé à un placebo. Les patients inclus dans l'étude étaient déjà traités avec de la metformine et du glimépiride et avaient un HbA1c de 8,3%. Après 26 semaines, le liraglutide a montré une baisse supérieure statistiquement significative de l'Hba1c et du poids.

*GRADE: High quality of evidence*

Comparativement au placebo, le liraglutide provoque plus d'effets indésirables gastro-intestinaux.

*GRADE: High quality of evidence*

## **7.2. Trithérapie vs trithérapie**



### 7.2.1. Exénatide + metformine+ sulphonylurée vs insuline glargine + metformine + sulphonylurée

Exenatide 2*10µg/d vs insulin glargine (1 inj/d, dose titration), in addition to ongoing metformin + sulphonylurea (Heine 2005)						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1, n= 551	26 weeks	-mean age 59 -mean HbA1c 8.2% -BMI 31 -9.5y duration of DM 2 -inadequate controle of HbA1c on max eff dose metformin and SU	Change in HbA1c (PE)	Exenatide: -1.11%		
				Insuline glargine: -1.11%		
			Difference 0.017% (95%CI, -0.123 to 0.157)			
			NS			
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 for not blinding	NA	-1 for standardized test meal and low doses of insulin	OK
			Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>			
			Weight change	Exenatide: -2.3kg		
				Insuline glargine: + 1.8kg		
			Difference -4.1kg (95%CI, -4.6 to -3.5)			
			<b>SS</b>			
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	NA	-1	OK
			Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>			
			Nausea	Exenatide: 57.1%		
				Insuline glargine: 8.6%		
p<0.001						
<b>SS more nausea with exenatide</b>						
Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1	NA	-1	OK			
Vomiting	Exenatide: 17.4%					
	Insuline glargine: 3.7%					
P<0.001						
<b>SS more vomiting with exenatide</b>						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1	NA	-1	OK			
Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>						
Diarrhoea	Exenatide: 8.5%					
	Insuline glargine: 3.0%					
P = 0.006						
<b>SS more diarrhoea with exenatide</b>						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1	NA	-1	OK			
Grade assessment: <i>Low quality of evidence</i>						

L'exénatide 2\*10 µg/j et l'insuline glargine entraînent une baisse similaire de l'HbA1c chez les diabétiques de type 2 qui n'arrivent pas à un contrôle suffisant avec une association de metformine et une sulphonylurée.

Le poids diminue avec l'exénatide et augmente avec l'insuline glargine. La différence de variation de poids entre les deux groupes est statistiquement significative (-4.1kg)(p<0,001).

*GRADE: Low quality of evidence*

Comparativement à l'insuline glargine , l'exénatide entraîne plus d'effets indésirables gastro-intestinaux: plus de nausées, de vomissements et de diarrhée.

*GRADE: Low quality of evidence*

## 7.2.2. Liraglutide + metformine + sulphonylurée vs insuline glargine + metformine + sulphonylurée

Liraglutide 1.8 mg/d vs Insuline glargine (1 inj/d, dose titration), in addition to ongoing metformin + sulphonylurea (Russel Jones 2009)						
N/n	Duration	Population	Results			
N=1, n= 581	Mean: 26w	-Type 2 diabetes -Mean age 57 -Mean BMI 30.4 kg/m <sup>2</sup> -mean HbA1c 8.3% -95% on combination therapy (metformin + sulphonylurea)	HbA1c (PE)	Liraglutide: -1.33%		
				Insulin: -1.09%		
				Difference: -0.24% (95%CI -0.39 to -0.08, p =0.0015)		
				<b>SS in favour of liraglutide</b>		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 for open label	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>			
			Weight	Liraglutide: -1.8kg		
				Insulin: +1.6kg		
				Liraglutide vs insulin: -3.43kg (95%CI -4.00 to -2.86, p<0.0001)		
				<b>SS in favour of liraglutide</b>		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	NA	OK	OK
			Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>			
			Nausea	Liraglutide: 13.9%		
				Insulin: 1.3% (p < 0.0001)		
<b>SS more nausea with liraglutide</b>						
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>		<u>Imprecision</u>		
-1	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>						
Diarrhoea	Liraglutide: 10%					
	Insulin: 1.3% (p < 0.0001)					
	<b>SS more diarrhoea with liraglutide</b>					
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
-1	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>						
Dyspepsia	Liraglutide: 6.5%					
	Insulin: 1.7% (p=0.0042)					
	<b>SS more dyspepsia with liraglutide</b>					
	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>		
-1	NA	OK	OK			
Grade assessment: <i>Moderate quality of evidence</i>						

Dans cette étude la liraglutide 1,8mg par jour a été comparé à l'insuline glargine à longue durée d'action à une dose titrée sur la base de la glycémie à jeun. Les patients inclus dans l'étude étaient déjà traités avec de la metformine et du glimépiride. Après 26 semaines, le liraglutide a montré une baisse supérieure statistiquement significative de l'Hba1c.

*GRADE: Moderate quality of evidence*

Le poids diminue avec la liraglutide et augmente avec l'insuline glargine. La différence de variation de poids entre les deux groupes est statistiquement significative (-3.43kg).

*GRADE: Moderate quality of evidence*

Comparativement à l'insuline glargine, le liraglutide provoque plus d'effets indésirables gastro-intestinaux.

*GRADE: Moderate quality of evidence*



### **7.2.3. Analogues insuliniques à longue durée d'action + metformine + sulphonylurée vs insuline NPH + metformine + sulphonylurée**

Aucune étude n'a répondu à nos critères d'inclusion.  
Voir 7.2.4. pour comparaison alternative.

## 7.2.4. Analogues insuliniques à longue durée d'action + traitement existant vs Insuline NPH + traitement existant

### 7.2.4.1. Insuline glargine+ traitement existant vs Insuline NPH+ traitement existant

Insulin glargine vs insulin NPH added on to existing treatment (Waugh 2010)											
N/n	Duration	Population	Results								
MA N=10, n= 1948	Mean: 28w	Type 2 diabetes inadequately controlled on oral hypoglycaemic agents - Insulin-naïve  (1 trial: previous insulin treatment)	HbA1c (change from baseline to endpoints)	Reported in 10/10 trials Mean difference: -0.00 (95%CI-0.11 to 0.10) NS							
				<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>					
			OK	OK	OK	OK					
			Grade assessment: <i>high quality of evidence</i>								
			Change in body weight	A meta-analysis could not be carried out Overall, the glargine groups gained 0.23 kg less weight than the NPH groups (range -1.10 to +0.23kg)							
				Grade assessment: <i>NA</i>							
			Severe hypoglycaemia	Reported in 6/10 trials Risk Ratio= 0.82 (95%CI 0.45 to 1.49) NS							
overall hypoglycaemia	<b>Reported in 7/10 trials</b> <b>Risk Ratio= 0.89 (95%CI 0.83 to 0.96)</b> <b>SS in favour of insulin glargine</b>										
Symptomatic hypoglycaemia	Reported in 4/10 trials Risk Ratio= 0.80(95%CI 0.68 to 0.93) <b>SS in favour of insulin glargine</b>										
Nocturnal hypoglycaemia	Reported in 7/10 trials Risk Ratio= 0.54 (95%CI 0.43-0.69) <b>SS in favour of insulin glargine</b>										
	<table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>OK</td> <td>OK</td> <td>-1</td> <td>OK</td> </tr> </table>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	OK	OK	-1	OK		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>								
OK	OK	-1	OK								
Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>											

- Une méta-analyse a comparé l'insuline glargine et l'insuline NHP, ajoutée à un traitement (oral) existant chez des diabétiques de type 2. Une étude avait été réalisée sur des patients qui prenaient déjà de l'insuline.

Le changement de l'HbA1c n'a pas montré de différence significative entre les deux interventions.

*GRADE: high quality of evidence*

Une méta-analyse n'a pu être effectuée sur le changement du poids corporel.

*GRADE: NA*

Le risque d'hypoglycémie sévère n'a pas montré de différence significative entre les deux interventions.

Le risque d'hypoglycémie totale et le risque d'hypoglycémie symptomatique a été significativement inférieur dans le groupe insuline glargine (Risk ratio 0,89 (IC à 95% 0,83 à 0,96) et 0,80(IC à 95% 0,8 à 0,93)).

Comparativement au groupe insuline NPH, les auteurs ont constaté un risque significativement inférieur d'hypoglycémie nocturne dans le groupe insuline glargine (Risk Ratio=0,54 (IC à 95% 0,43-0,69)).

L'enregistrement et la notification d'hypoglycémies symptomatiques ont été le plus souvent effectué par le patient et variaient d'une étude à l'autre. La méthode de mesure des hypoglycémies nocturnes n'était pas claire.

*GRADE: moderate quality of evidence*

#### ***7.2.4.2. Insuline détémir + traitement existant versus insuline NPH + traitement existant***

Aucune étude n'a répondu à nos critères d'inclusion.

## **8. Résumé des résultats: Prédiabète**



## 8.1. Prédiabète: Metformine vs placebo ou intervention sur le style de vie

Metformin 500-1700mg/d vs control (1. Ramachandran 2006, 2. DPP2002/ 2'. DPPOS 2009)							
N/n	Duration	Population	Results				
N= 2, n= 3297	Trial 1+2 Median follow-up: 2.7y  Trial 2' 10y OL extension	- IFG <7.0mmol/l (<126mg/dl) – IGT 2h value ≥ 7.8 to < 11.0 mmol/l (140- 199mg/dl)  Trial 1 -100% Asians (500mg Met)  Trial 2 -54% white, 20% black, 4.5% Asian (2x850mg Met)	Development of DMII: cumulative incidence at 3y	1) <b>Met 40.5% vs control 55.0% =&gt;SS in favour of Met</b> 2) <b>Met 21.7% vs placebo 28,9% =&gt;SS in favour of MET</b>			
			Progression to DMII (RRR)	3y 1) <b>26.4% reduction in MET =&gt;SS in favour of Met</b> 2) <b>31%(17-43)=&gt; SS in favour of Met</b> 10y 2') <b>18% (7-28) =&gt;SS in favour of Met</b>			
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision	
			-1	OK	OK	OK	
			<i>GRADE: moderate quality of evidence</i>				
			Weight evolution (mean weight loss)	3y	Reported in 2/2 trials 1) NS 2) <b>2.1 vs 0.1 kg =&gt; SS in favour of Met</b>		
				10y	2') <b>2.0 vs &lt;1kg NT</b>		
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision	
			-1	OK	OK	OK	
			<i>GRADE: moderate quality of evidence</i>				
			Mortality	Reported in 2/2 trials; NT			
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision	
			-2	NA	OK	-1	
			<i>GRADE: very low quality of evidence</i>				
Cardiovascular events	Reported in 1/2 trials; NT						
Quality	Consistency	Directness	Imprecision				
-2	NA	OK	-1				
<i>GRADE: very low quality of evidence</i>							

Metformin 500-1700mg/d vs lifestyle modification (diet, physical activity) (1. Ramachandran 2006, 2. DPP2002/ 2'. DPPOS 2009)							
N/n	Duration	Population	Results				
N= 2, n= 3297	Trial 1+2 Median follow-up: 2.7y  Trial 2' 10y OL extension	- IFG <7.0mmol/l (<126mg/dl)  Or  IGT 2h value ≥ 7.8 to < 11.0 mmol/l (140- 199mg/dl)  Trial 1 -100% Asians (500mg Met)  Trial 2 -54% white, 20% black, 4.5% Asian (2x850mg Met)	Development of DMII: cumulative incidence at 3y	1. Met 40.5% vs LSM 39.3% =>NS 2. <b>Met 21.7% vs LSM 14.4% =&gt;SS in favour of LSM</b>			
			Progression to DMII (RRR)	1. NS 2. <b>-39%(24-51) in LSM =&gt;SS in favour of LSM</b>			
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision	
			-1	OK	-1	OK	
			<i>GRADE: low quality of evidence</i>				
			Weight evolution (loss in kg)	3y	Reported in 2/2 trials 1. NS 2. <b>2.1kg Met vs 5.6kg LSM =&gt;SS in favour of LSM</b>		
				10y	2' <b>2.5 kg Met vs 2 kg LSM NT</b>		
			Quality	Consistency	Directness	Imprecision	
			-1	OK	-1	OK	
			<i>GRADE: low quality of evidence</i>				
			Mortality	Reported in 1/2 trials => NT			
			<i>GRADE: NA</i>				
			Cardiovascular events	Reported in 1/2 trials => NT			
			<i>GRADE: NA</i>				

- Deux études ont comparé l'administration de metformine vs un changement radical du mode de vie (régime, activité physique, éducation) et vs placebo chez des personnes présentant des troubles de la tolérance au glucose.

Ces études étaient hétérogènes: l'étude 1 a étudié une dose de 500 mg uniquement chez des Indiens, tandis que l'étude 2 a étudié une dose de 2x850 mg chez des Américains de race blanche. Après une période de transition, l'étude 2 a été prolongée d'une période de suivi ouverte au cours de laquelle des données ont été rassemblées pendant 10 ans.

#### Metformine vs contrôle/placebo

En termes de prévention du diabète, la metformine est significativement plus efficace que le placebo. Cet effet semble persister après 10 ans de traitement. Il y a aussi peut-être une légère baisse de poids.

*GRADE: moderate quality of evidence*

#### Metformine vs mode de vie

Un changement radical du mode de vie pourrait s'avérer plus efficace que la metformine en termes de prévention du diabète. Dans une grande étude, on constate, après 3 ans, une différence de 39% en moins de diabètes dans le groupe de changement radical du mode de vie que dans le groupe metformine. L'autre étude ne montre toutefois pas de différence significative.

*GRADE: low quality of evidence*

Nous souhaitons faire remarquer que dans les deux études, l'intervention sur le mode de vie a été significativement plus efficace que le placebo.

Les effets indésirables n'ont pas toujours été rapportés et n'ont pas fait l'objet de tests statistiques. Dans ces études, les informations relatives aux critères d'évaluation forts (mortalité, événements cardiovasculaires) n'ont été rapportées que de manière limitée et n'ont pas fait l'objet de tests statistiques. Nous ne pouvons donc pas nous prononcer sur ces critères d'évaluation.

*GRADE: very low quality of evidence*



## 8.2. Prédiabète: Pioglitazone vs placebo

Pioglitazone 30-45mg/d vs placebo (Ramachandran 2009 (a), DeFronzo 2011(b))						
N/n	Duration	Population	Results			
N= 2, n= 1009	Mean: 2.6y	- IGT: FPG 65-125mg/dl or 2h value $\geq$ 7.8 to < 11.1 mmol/l  - Asian Indians with mean BMI= 25.9 (a) Or Americans with mean BMI= 34.5 (b)	Progression to diabetes (PE)			
			a) (cumulat. Incidence) pio 29.8% vs placebo 31.6% adjusted HR= 0.98 (CI: 0.67-1.44) = NS b) (annual incidence) pio 2.1% vs placebo 7.6% adjusted HR= 0.28 (CI: 0.16-0.49) = <b>SS (p&lt;0.001) in favour of pioglitazone</b>			
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1 (for inadequate randomisation)	OK	-1	OK
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
			HbA1c (%)	a) pioglitazone: 5.7 -> 6.2 vs placebo: 5.8 -> 6.3 = SS (p <0.001) change in both groups b) pioglitazone: 5.5 -> 5.5 vs placebo: 5.5 -> 5.7 = NS change in pioglitazone group vs SS change in placebo group (p<0.001)		
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>
			-1	OK	-1	OK
			Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>			
			BMI (kg/m <sup>2</sup> )	a) pioglitazone: 25.9 -> 26.2 vs placebo: 26.0 -> 25.9 = NS b) pioglitazone: 34.1->35.5 vs placebo: 34.5 -> 34.7 = <b>SS (p&lt;0.001) in favour of placebo</b>		
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-1	OK	-1	OK			
Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>						
Mortality	a) pioglitazone 0.5% vs placebo 0% -> NT b) pioglitazone 1% vs placebo 0,3% -> NT					
Grade assessment: <i>NA</i>						
Cardiovascular disease	a) pioglitazone 1% vs placebo 0.5% -> NT b) pioglitazone 8.6% vs placebo 7.7% (p=0.8)					
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>			
-2	NA	-1	OK			
Grade assessment: <i>very low quality of evidence</i>						
Edema	a) NR b) <b>pioglitazone 13% vs placebo 6.4% (p= 0.007)</b>					
Elevated transaminases	a) pioglitazone 0.25% vs placebo 0.75% = <b>SS in favour of pioglitazone (p&lt;0.001)</b> b) levels in pioglitazone lower than in placebo = <b>SS in favour of pioglitazone (p&lt;0.001)</b>					
Weight gain	a) pioglitazone +0.68kg/3y vs placebo: -0.40kg/3y = <b>SS in favour of placebo (p&lt;0.0001)</b> b) pioglitazone 67% +>1kg/2.4y vs placebo 43% +>1kg/2.4y = <b>SS in favour of placebo (p&lt;0.001)</b>					

- En ce qui concerne la comparaison de pioglitazone 30-45mg/j vs placebo, on dispose de deux études de qualité variable effectuées sur des populations hétérogènes de personnes présentant des troubles de la tolérance au glucose. Une première étude n'a été effectuée que sur des Indiens ayant un IMC quasi normal; l'autre étude a été effectuée sur des Américains obèses. Chez les Indiens, la pioglitazone n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur le critère 'progression vers le diabète » comparativement au placebo (HR ajusté= 0.98, IC à 95%: 0.67-1.44); Dans l'étude américaine, il y a par contre eu un avantage significatif de la pioglitazone par rapport au placebo (HR ajusté = 0.28, IC à 95%: 0.16-0.49).

*GRADE: low quality of evidence*

Nous ne disposons pas de suffisamment d'informations pour nous prononcer de manière plus précise sur l'impact sur les principaux critères d'évaluation comme la mortalité ou les maladies cardiovasculaires.

*GRADE: NA*

- On note une prise de poids significative et une incidence plus élevée de l'œdème dans le groupe pioglitazone. Comparativement au placebo, le traitement par pioglitazone est lié à une augmentation moins importante des enzymes hépatiques. Pour toutes ces comparaisons, la valeur p est inférieure à 0,001.

### **8.3. Prédiabète: analogues de laGLP-1 vs placebo ou intervention sur le style de vie**

Aucune etude n'a été retrouvé.

## 8.4. Prédiabète: Insuline glargine ajouté au traitement existant vs traitement standard

Insulin Glargine (added to existing regimen) Vs Standard care (ORIGIN trial investigators 2012)												
N/n	Duration	Population	Results									
1/ 12537	Median follow-up: 6.2y	DMII or IGT or IFG and cardiovascular disease  Prior R: 59% oral glucose-lowering agent Duration diabetes: mean 5.4y Baseline median HbA1c: 6.4%  6% new diabetes <sup>1</sup> , 82% prior diabetes, 12% IGT	Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke or death from cardiovascular causes (per 100 person-years) (PE)	Insulin: 2.94 vs Standard: 2.85(per 100 person-years) HR=1.02 (95%CI: 0.94-1.11) NS: p=0.63 <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1 for low JADAD and no ITT</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1 for low JADAD and no ITT	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
			-1 for low JADAD and no ITT	NA	OK	OK						
			Nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, death from cardiovascular causes, revascularization or hospitalization for heart failure (per 100 person-years)(PE)	Insulin: 5.52 vs Standard: 5.28 HR=1.04 (95%CI: 0.97-1.11) NS: p=0.27 <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
			-1	NA	OK	OK						
			<b>New onset diabetes during or after trial (among 1456 participants without baseline diabetes)</b>	Insulin: 30% vs Standard: 35% OR=0.80 (95%CI: 0.64-1.00) NS: p=0.05 <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>- 1</td> <td>NA</td> <td>-1different diabetes definition</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>low quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	- 1	NA	-1different diabetes definition	OK
			<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>						
			- 1	NA	-1different diabetes definition	OK						
			Severe hypoglycemia (per 100 person-years)	Insulin: 1.00 vs Standard: 0.31 <b>SS: p&lt;0.001 in favour of standard</b> <table border="1"> <tr> <td><u>Quality</u></td> <td><u>Consistency</u></td> <td><u>Directness</u></td> <td><u>Imprecision</u></td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>NA</td> <td>OK</td> <td>OK</td> </tr> </table> Grade assessment: <i>moderate quality of evidence</i>	<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>	-1	NA	OK	OK
<u>Quality</u>	<u>Consistency</u>	<u>Directness</u>	<u>Imprecision</u>									
-1	NA	OK	OK									
Weight (median change)	Insulin: +1.6kg vs Standard: -0.5kg NT											

Dans cette étude, des patients présentant une pathologie cardiovasculaire documentée et un diabète de type 2, valeurs anormales de la glycémie à jeun ou trouble de la tolérance au glucose ont été randomisés dans un groupe avec ajout d'insuline glargine au traitement existant et un groupe avec poursuite du traitement standard. Après un suivi médian de 6,2 ans, on ne constate pas de différence significative au niveau du critère d'évaluation composite d'infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal et mortalité cardiovasculaire (HR=1.02 avec IC à 95%: 0.94-1.11).

GRADE: *moderate quality of evidence*

Dans le groupe traité avec l'insuline glargine on constate une incidence d'hypoglycémie significativement plus élevée que dans le groupe ayant reçu le traitement standard (1.00/100 personnes-années vs 0.31/100 personnes-années,  $p < 0.001$ ).

GRADE: *moderate quality of evidence*

Dans une analyse en sous-groupe préalablement définie et réalisée chez des patients initialement non diabétiques, on ne constate pas de différence significative en termes de développement du diabète (OR=0.80 avec IC à 95%: 0.64-1.00).

GRADE: *low quality of evidence*



## 9. Effets indésirables des médicaments antidiabétiques

### 9.1. Effets indésirables de la metformine

- **Gastro-intestinaux : diarrhée, anorexie, nausées et vomissements : très fréquent (>10%)**
- **Altération du goût : fréquent (1-10%)**
- **Céphalées : fréquent (1-10%)**
- **Asthénie : fréquent (1-10%)**
- **Réactions cutanées (érythème, urticaire) : très rare (<0,01%)**
- **Acidose lactique : très rare mais souvent fatal**
  - Le risque d'acidose lactique a été étudié dans une revue systématique Cochrane<sup>1</sup>. Cette revue systématique de RCT et d'études de cohorte n'a pas révélé d'augmentation du risque d'acidose lactique chez les utilisateurs de metformine par rapport aux non-utilisateurs de metformine. Cette revue a rapporté des taux de 4,3 cas/100 000 personnes-années pour les utilisateurs de metformine et de 5,4 cas/100 000 p-a chez les non-utilisateurs de metformine (autres antidiabétiques oraux ou placebo). Cependant, les conditions d'étude sont différentes de la vie réelle et de nombreuses études excluent les patients qui présentent des facteurs de risque d'acidose lactique.
- **Carence en vitamine B12 en utilisation chronique**
- **Metformine et cancer**

Il existe quelques preuves indiquant que le diabète est associé à un risque accru de cancer<sup>2</sup>.

Plusieurs méta-analyses de RCT et d'études observationnelles, publiées au cours des 2 dernières années, ont évalué l'association entre la metformine et le risque (plus faible) de cancer chez les patients atteints de diabète de type 2. La metformine semble être associée à un risque plus faible de cancer de tous types<sup>3,4</sup>, de cancer du pancréas<sup>3</sup> et de cancer du foie<sup>5</sup> en comparaison avec les autres antidiabétiques. Il existe des preuves contradictoires en ce qui concerne le cancer colorectal<sup>6,3</sup>. On ne sait pas si la diminution du risque de cancer provient d'un effet protecteur de la metformine ou d'un risque accru de cancer dans le groupe de comparaison ou d'un facteur de confusion inconnu. (GRADE: very low quality of evidence). (Voir aussi : sulfamidés hypoglycémifiants et cancer)

- **Metformine et événements cardiovasculaires**

Ont été incluses dans cette revue les études qui ont évalué la metformine sur base de critères d'évaluation forts (« hard endpoints ») en tant que critère d'évaluation principal (UKPDS34). Plusieurs méta-analyses de qualité variable ont été réalisées pour évaluer la metformine sur base d'une analyse des résultats cardiovasculaires et de la mortalité en cas de diabète de type 2. Celles-ci ont utilisé les données de l'UKPDS, combinées à des données issues d'études qui n'étaient pas destinées à l'évaluation de ces critères à long terme mais qui ont enregistré ces événements en tant que résultats d'innocuité. Ces méta-analyses ont soit révélé un avantage significatif du traitement par metformine par rapport aux autres hypoglycémifiants et par rapport au placebo du point de vue des événements cardiovasculaires ou de la mortalité (car l'étude principale UKPDS a fortement pesé sur les résultats)<sup>7</sup>, soit n'ont révélé aucune différence significative entre la metformine et les comparateurs (placebo avec ou sans traitement concomitant<sup>8</sup>), (placebo ou médicament actif analysés simultanément<sup>9</sup>). Les critères d'inclusion et les comparateurs utilisés dans toutes les méta-

analyses étaient différents. Le niveau de preuve est faible à très faible parce que les études incluses étaient de qualité variable, n'étaient pas destinées à l'évaluation de critères cardiovasculaires et étaient cliniquement très hétérogènes et parce que les études étaient de courte durée.

---

<sup>1</sup> Salpeter SR. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No.: CD002967. DOI: 10.1002/14651858.CD002967.pub4.

<sup>2</sup> Noto H, Tsujimoto T, Takehiko S et al. Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 2011;17:616–628

<sup>3</sup> DeCensi A. Metformin and Cancer Risk in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2010;3:1451-1461. Published OnlineFirst October 12, 2010.

<sup>4</sup> Soranna D. Cancer Risk Associated with Use of Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis *The Oncologist* 2012;17:813–822.

<sup>5</sup> Zhang Z. Metformin for Liver Cancer Prevention in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2012, 97(7):2347–2353.

<sup>6</sup> Zhang Z. Reduced Risk of Colorectal Cancer With Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes:A meta-analysis. *Diabetes Care* 34:2323–2328, 2011

<sup>7</sup> Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo Segura M, Roqué i Figuls M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD002966. DOI: 10.1002/14651858.CD002966.pub3

<sup>8</sup> Bousageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, et al. (2012) Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes:A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS Med* 9(4): e1001204. doi:10.1371/journal.pmed.1001204

<sup>9</sup> Selvin E. Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications: A Systematic Review. *Arch Intern Med*. 2008 October 27; 168(19): 2070–2080. doi: [10.1001/archinte.168.19.2070](https://doi.org/10.1001/archinte.168.19.2070)



## 9.2. Effets indésirables des sulfamidés hypoglycémiant

- **Hypoglycémie, surtout avec les produits à longue durée d'action, en particulier le glibenclamide, et chez les personnes âgées : fréquent (1-10%)**
- **Prise de poids**
- **Troubles gastro-intestinaux**
- **Problèmes muco-cutanés, similaires à celles observées avec les sulfamidés antibactériens, avec allergie croisée**
- **Hyponatrémie**
- **Photosensibilisation**
- **Ictère cholestatique : rare**
- **Anomalies hématologiques (thrombocytopénie, leucopénie et agranulocytose) : rare**
- **L'utilisation de sulfamidés hypoglycémiant avec de l'éthanol peut entraîner une réaction de type disulfirame.**
- **Sulfamidés hypoglycémiant et cancer**

Une récente étude de cohorte danoise à l'échelle nationale<sup>1</sup> a examiné l'association entre différents médicaments hypoglycémiant et l'apparition de cancers. Les personnes comprises dans la population sous médicaments hypoglycémiant présentait une incidence plus élevée de cancer par rapport aux personnes de la population ne prenant pas de médicaments hypoglycémiant. Lorsque ceci était analysé par classe médicamenteuse, les utilisateurs d'insuline et de sulfamidés hypoglycémiant présentait un taux d'incidence de cancer significativement plus élevé que les non-utilisateurs. Cependant, la première période de 30 jours suivant l'instauration du traitement hypoglycémiant était associée à une augmentation très prononcée du risque relatif de cancer pour la majorité des médicaments (RR ≈ 2,0 à 4,0), lequel a ensuite rapidement baissé au cours de la première année de traitement, résultant en un RR égal à 1 après environ six mois à 1 an de traitement. Ce phénomène témoigne à l'encontre d'un effet de causalité.

- **Sulfamidés hypoglycémiant et événements cardiovasculaires**

Ont été incluses dans cette revue les études qui ont évalué les sulfamidés hypoglycémiant sur base de critères d'évaluation forts (« hard endpoints ») en tant que critère d'évaluation principal (UKPDS33).

Une méta-analyse a été réalisée pour évaluer les sulfamidés hypoglycémiant et les résultats cardiovasculaires<sup>2</sup>, à l'aide des données de ces études, combinées à des données issues d'études qui n'étaient pas destinées à l'évaluation de ces critères à long terme mais qui ont enregistré ces événements en tant que résultats d'innocuité. On n'a observé aucune différence significative entre le traitement par sulfamidé hypoglycémiant et le comparateur (placebo ou médicament actif analysés simultanément) du point de vue des événements cardiovasculaires ou de la mortalité. Le niveau de preuve est faible parce que les études incluses étaient de qualité variable, n'étaient pas destinées à l'évaluation de ces critères et étaient cliniquement très hétérogènes et parce que les études étaient de courte durée.

---

<sup>1</sup> Andersson C, Vaag A, Selmer C, et al. Risk of cancer in patients using glucose-lowering agents: a nationwide cohort study of 3.6 million people. *BMJ Open* 2012;2:e000433. doi:10.1136/bmjopen-2011-000433

<sup>2</sup> Selvin E. Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications: A Systematic Review. *Arch Intern Med*. 2008 October 27; 168(19): 2070–2080. doi: [10.1001/archinte.168.19.2070](https://doi.org/10.1001/archinte.168.19.2070)

### **9.3. Effets indésirables des méglitinides**

- **Hypoglycémie : fréquent (1-10%)**
- **Troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées) : fréquent (1-10%)**
- **Prise de poids**
- **Maladie cardiovasculaire : rare (0,01-0,1%)**
- **Augmentation des enzymes hépatiques : très rare (<0,01%)**

## 9.4. Effets indésirables de la pioglitazone

- **Prise de poids** : fréquent (1-10%)
- **Rétention hydrique et sodée, pouvant provoquer ou aggraver une insuffisance cardiaque**
  - Une incidence plus élevée d'insuffisance cardiaque a également été observée dans l'étude PROactive, voir chapitre 6.1.4.
- **Troubles gastro-intestinaux**
- **Fatigue, céphalées, vertiges**
- **Risque accru de fracture au niveau des extrémités : fréquent (1-10%)**
  - Cette augmentation du risque de fracture n'a pas seulement été mise en évidence dans des études observationnelles<sup>1</sup> mais également dans des RCTs. Dans l'étude PROactive<sup>2</sup>, on n'a observé aucune différence significative du point de vue du taux de fractures entre la pioglitazone et le placebo chez l'homme. Cependant, chez la femme, l'incidence de fractures était de 5,1%/100 p-a pour la pioglitazone contre 2,5% pour le placebo (p=0,006). Une autre RCT<sup>3</sup> (étude Periscope) a comparé la pioglitazone au glimépiride et a mis en évidence une différence significative en ce qui concerne le risque de fracture : (3% avec la pioglitazone contre 0% avec le glimépiride (P=0,004)
- **Infection des voies respiratoires hautes : fréquent (1-10%)**
- **Hypoglycémie** : rare
- **Insuffisance hépatique** : rare
- **Anémie**
- **Œdème maculaire**
- **Suspicion d'augmentation du risque de cancer de la vessie**
  - Le risque de cancer de la vessie a également été évalué dans une méta-analyse de 4 RCTs et de 5 études observationnelles<sup>4</sup>. La méta-analyse des 4 RCT (utilisation de pioglitazone ou de rosiglitazone) ne montre pas d'augmentation significative du risque de cancer de la vessie avec l'utilisation de TZD. GRADE: *low quality of evidence*. La méta-analyse des 5 études de cohorte montre un risque accru de cancer de la vessie chez les utilisateurs de TZD par rapport aux non-utilisateurs de TZD (RR ajusté poolé =1,15 (IC à 95% : 1,04-1,26). Grade assessment : *very low quality of evidence*. La méta-analyse des 3 études de cohorte avec la pioglitazone montre un risque accru de cancer de la vessie (RR poolé 1,22 (IC à 95% : 1,07-1,39)). Grade assessment : *low quality of evidence*.
- **En association avec la metformine : anémie, céphalées, arthralgie, hématurie, dysfonctionnement érectile**
- **Pioglitazone et événements cardiovasculaires**

Ont été incluses dans cette revue les études qui ont évalué la pioglitazone sur base de critères d'évaluation forts (« hard endpoints ») en tant que critère d'évaluation principal (PROactive). Une méta-analyse a étudié la pioglitazone du point de vue des résultats cardiovasculaires à l'aide des données de cette étude, combinées à des données issues d'études qui n'étaient pas destinées à l'évaluation de ces critères à long terme mais qui ont enregistré ces événements en tant que résultats d'innocuité<sup>5</sup>. On n'a observé aucune différence entre le traitement par pioglitazone et le comparateur (placebo ou médicament actif analysés simultanément) du point de vue de la morbidité

cardiovasculaire. Le niveau de preuve est faible parce que les études incluses étaient de qualité variable, n'étaient pas destinées à l'évaluation de ces critères et étaient cliniquement très hétérogènes et parce que les études étaient de courte durée.

- 
1. Betteridge DJ. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2011 Jul;28(7):759-71. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03187.x.
  2. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR. PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 2009; 32: 187–202.
  3. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A et al.; PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. The PERISCOPE randomised controlled trial. *J Am Med Assoc* 2008; 299: 1561–1573.
  4. Isabelle N. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2012. DOI:10.1503/cmaj.112102
  5. Selvin E. Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications: A Systematic Review. *Arch Intern Med.* 2008 October 27; 168(19): 2070–2080. doi: 10.1001/archinte.168.19.2070

## 9.5. Effets indésirables des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4

- **Affections gastro-intestinales**
- **Infections (voies respiratoires hautes, appareil urinaire, gastro-intestinales) : fréquent (1-10%)**
  - Ceci a également été étudié dans une méta-analyse de 67 RCTs ayant évalué l'innocuité des inhibiteurs de la DPP-4. Celle-ci n'a mis en évidence aucune différence significative entre les i-DPP4 et le placebo du point de vue des infections (voies respiratoires hautes ou appareil urinaire). Une différence significative a été observée du point de vue des rhinopharyngites avec la sitagliptine par rapport au placebo RR= 1,35 (1,03-1,77). (GRADE: very low quality of evidence)
- **Céphalées**
- **Vomissements**
- **Hypoglycémie en association avec des sulfamidés hypoglycémiantes : très fréquent (>10%)**
  - Ceci a également été observé dans une méta-analyse<sup>1</sup> de 67 RCTs ayant évalué l'innocuité des inhibiteurs de la DPP-4. Dix études (n=4765) qui ont comparé des i-DPP-4 à un placebo avec insuline/SU comme co-médication ont révélé un risque plus élevé d'hypoglycémie avec les i-DPP-4 (RR : 1,36 (IC à 95% : 1,17-1,58) par rapport au placebo. Une analyse pour chaque gliptine en particulier a montré un risque plus élevé d'hypoglycémie avec la linagliptine et la sitagliptine. (GRADE: low quality of evidence)
- **Réactions allergiques parfois sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson**
- **Augmentation du risque de pancréatite**
- **Sitagliptine : suspicion de cancer du pancréas et de la thyroïde**
  - Ceci a également été étudié dans une récente méta-analyse. Une méta-analyse<sup>2</sup> de 53 études (n=33881), ayant comparé les inhibiteurs de la DPP-4 à un placebo ou à un médicament actif (en monothérapie ou en association avec d'autres ADO), a étudié le risque de cancer, de pancréatite et d'événements cardiovasculaires majeurs. On n'a observé aucune différence significative du point de vue de l'incidence de cancer ou de cancer du pancréas. On n'a observé aucune différence significative du point de vue des pancréatites entre le groupe sous inhibiteurs de la DPP-4 et les autres groupes sous traitement actif ou placebo. (GRADE: very low quality of evidence)
- **Sitagliptine : indications de risque de dépression et de myalgie. Une augmentation dose-dépendante de la créatinine sérique a été observée, sa signification est incertaine.**
- **Vildagliptine : affections hépatiques, y compris hépatite : rare**
- **Vildagliptine : indications de risque de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et d'œdème.**
- **Vildagliptine : fonction rénale anormale**
- **Saxagliptine : œdème léger à modéré en association avec les glitazones, risque plus élevé de fractures osseuses**
- **Inhibiteurs de la DPP4 et événements cardiovasculaires**

Pour l'heure, on n'a publié aucune étude évaluant les inhibiteurs de la DPP-4 sur base de critères d'évaluation forts à long terme en tant que critère d'évaluation primaire. Les seules données existantes en matière d'événements cardiovasculaires et de mortalité proviennent d'études qui ont

rapporté ces résultats en tant qu'événements indésirables. Récemment, plusieurs méta-analyses ont évalué les résultats cardiovasculaires sur base de ces données existantes. Les résultats sont contradictoires.

Le niveau de preuve est faible parce que les études incluses étaient de qualité variable, n'étaient pas conçues pour l'évaluation de ces critères et étaient cliniquement très hétérogènes et parce que les études étaient de courte durée.

- Une méta-analyse<sup>3</sup> de 18 RCT (n=8544) ayant comparé une monothérapie par inhibiteur de la DPP-4 à d'autres hypoglycémifiants oraux ou à un placebo, a révélé un risque plus faible d'événements indésirables CV avec les inhibiteurs de la DPP-4 (RR 0,48 ; IC à 95% : 0,31 à 0,75) par rapport au placebo ou aux autres substances actives orales. La durée d'étude était de ≤54 semaines pour 13 des 18 études.
- Une méta-analyse<sup>1</sup> de 67 RCT a évalué l'innocuité des inhibiteurs de la DPP-4. On a observé une tendance à un risque plus élevé d'affections cardiaques (RR 1,37 (1,00-1,89)) par rapport au placebo. Aucune définition d'« affections cardiaques » n'a été donnée. On n'a observé aucune différence significative du point de vue des affections vasculaires pour les i-DPP4 par rapport au placebo mais la linagliptine présentait un risque significativement plus élevé d'affections vasculaires que le placebo (RR 1,74 [1,05 - 2,86]). Aucune définition d'« affections vasculaires » n'a été donnée. Il n'y avait pas de différence significative du point de vue de la mortalité.

Le critère d'inclusion de durée d'étude était de ≥18 semaines.

- Une méta-analyse<sup>2</sup> de 53 études (n=33881), ayant comparé les inhibiteurs de la DPP-4 à un placebo or ou à un médicament actif (en monothérapie ou en association avec d'autres ADO,) a étudié le risque de cancer, de pancréatite et d'événements cardiovasculaires majeurs. Il n'y avait pas de différence significative du point de vue de la mortalité toutes causes confondues ou cardiovasculaire. Les inhibiteurs de la DPP-4 étaient associés à une incidence plus faible d'événements cardiovasculaires majeurs comparativement au traitement actif ou au placebo (OR=0,689 (IC à 95% : 0,528 – 0,899)) et comparativement au placebo seul (OR=0,705 (IC 95% : 0,500-0,993)). Le niveau de preuves est très faible parce que les études incluses étaient de qualité variable, qu'elles ont enregistré ces résultats en tant qu'événements indésirables et non en tant que critère d'évaluation principal et parce que les études étaient cliniquement très hétérogènes. La durée d'étude était de < 52 semaines pour 41 des 53 études.

---

<sup>1</sup> Goosen K. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01610.x

<sup>2</sup> Monami M. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr med res opin.* 2011. Vol. 27, No. S3, 57–64

<sup>3</sup> Patil H. Meta-Analysis of Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2012. epub ahead of print <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.061>

## 9.6. Effets indésirables des agonistes du glucagon-like peptide-1

- **Affections gastro-intestinales (nausées, vomissements et diarrhée) : très fréquent (> 10%)**
- **Réactions locales au site d'injection : fréquent (1-10%)**
- **Risque plus élevé d'hypoglycémie en association avec un sulfamidé hypoglycémiant qu'avec un sulfamidé hypoglycémiant seul.**
- **Angioœdème, anaphylaxie : très rare**
- **Insuffisance rénale : très rare**
- **Exénatide : dans les études cliniques, jusqu'à 6% des patients ont produit des taux élevés d'anticorps contre l'exénatide, résultant chez la moitié d'entre eux en une réduction de l'effet hypoglycémiant. La signification de ce phénomène à long terme est incertaine.**
- **Exénatide : asthénie, vertiges, nervosité, céphalées : fréquent (1-10%)**
- **Exénatide et liraglutide : suspicion de risque accru de pancréatite et de cancer du pancréas et de la thyroïde**
- **Liraglutide : troubles de la fonction thyroïdienne : rare**
- **Agonistes du GLP-1 et événements cardiovasculaires**

Pour l'heure, on n'a publié aucune étude évaluant les agonistes du GLP-1 sur base de critères d'évaluation forts à long terme en tant que critère d'évaluation principal. Les seules données existantes en matière d'événements cardiovasculaires et de mortalité proviennent d'études ayant rapporté ces résultats en tant qu'événements indésirables.

Une méta-analyse<sup>1</sup> de 20 études (n=10485) d'une durée de ≥12 semaines, ayant comparé les agonistes du GLP-1 à un placebo ou à un médicament actif (en monothérapie ou en traitement ajouté), a étudié le risque d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs. Il n'y avait pas de différence significative du point de vue du risque d'événements cardiovasculaires majeurs entre les agonistes du GLP-1 et les autres médicaments hypoglycémiants. Les agonistes du GLP-1 étaient associés à un risque moins élevé d'événements cardiovasculaires majeurs en comparaison avec le placebo (OR=0,459 (IC à 95% : 0,255-0,826)). Le niveau de preuve est très faible parce que les études de faible qualité n'ont pas été exclues, parce que les études n'étaient pas destinées à l'évaluation de ces critères et parce que les études étaient cliniquement très hétérogènes. De plus, la durée d'étude était courte également : seule une étude avait une durée de 52 semaines.

---

<sup>1</sup> Monami M. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Experimental diabetes research*. Volume 2011, Article ID 215764, 10 pages  
doi:10.1155/2011/215764

## 9.7. Effets indésirables des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

- Troubles gastro-intestinaux (diarrhée, flatulence, météorisme, inconfort abdominal) : très fréquent (>10%)
- Œdème : rare (0,01-0,1%)
- Ictère : rare (0,01-0,1%)
- Anomalies hépatiques : rare (0,01-0,1%)



## 9.8. Effets indésirables de l'insuline (à longue durée d' action)

- Hypoglycémie : très fréquent (>10%)
- Prise de poids
- Œdème
- Neuropathie périphérique aiguë : rare (0,1-0,01%)
- Lipodystrophie au site d'injection, en particulier en cas de mauvaise technique d'injection ; ceci peut réduire l'absorption de l'insuline.
- Formation d'anticorps circulants avec neutralisation possible de l'insuline administrée.
- Réactions cutanées allergiques (rash, prurit) de type retardé au début du traitement ; celles-ci disparaissent habituellement durant la poursuite du traitement.
- Une hypokaliémie peut apparaître lorsqu'une acidocétose ou un coma hyperosmolaire sont corrigés avec de l'insuline.



**Sources :**

CBIP (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique)

EMA (European Medicine Agency - Agence européenne des médicaments)

Micromedex (via lien Cebam)

Farmacotherapeutisch kompas

Meyler's side effect of drugs

Références supplémentaires par classe médicamenteuse



## Références

Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:160-168.

Aschner P, Chan J, Owens D, et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet* 2012;379:2262-69.

Aschner P, Kipnes M, Lunceford J, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-7.

Bennett WL, Wilson LM, Bolen S et al. Oral diabetes medications for adults with type 2 diabetes: an update. Comparative Effectiveness Review Number 27. (Prepared by Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0018.) AHRQ Publication No. 11-EHC038-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2011. Available at: [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).

Bolli G, Dotta F, Colin L, et al. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:589-595.

Bolli G, Dotta F, Rochotte E, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:82-90.

Bosi E, Camisasca R, Collober C, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007;30:890-895.

Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638-2643.

Charbonnel B, Scherthaner G, Brunetti P, et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1093-1104.

DeFronzo R, Hissa M, Garber A, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009;32:1649-55.

DeFronzo R, Ratner R, Han J, et al. Effects of exenatide (Exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-1100.

DeFronzo R, Tripathy D, Schwenke D, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.

Dejager S, Razac S, Foley JE, et al. Vildagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm Metab Res* 2007;39:218-23.

Del Prato S, Barnett A, Huisman H, et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of  $\beta$ -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:258-267.

Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677-86.

Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

Dormandy J, Charbonnel B, Eckland D, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.

Eliaschewitz F, Calvo C, Valbuena H, et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. *Arch Med Res* 2006;37:495-501.

Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:157-166.

Filozof C, Gautier J-F. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med* 2010;27:318-26.

Filozof C, Schwartz S, Foley J. Effect of vildagliptin as add-on therapy to a low-dose metformin. *World J Diabetes* 2010;1:19-26.

Fritsche A, Schweitzer M, Haring H. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:952-9.

Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, 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* 2012;379:2270-78.

Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:475-483.

Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010;64:1619-1631.

Goldstein B, Feinglos M, Lunceford J, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-87.

Goodman M, Thurston H, Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Horm Metab Res* 2009;41:368-373.

Haak T, Meinicke T, Jones R, et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:565-574.

Hanefeld M, Herman G, Wu M, et al. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1329-39.

Heine R, Van Gaal L, Mihm M, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005;143:559-569.

Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Library* 2012, Issue 2.

HOE 901 Study Investigators Group. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2003;20:545-51.

Jovanovic L, Dailey G, Huang W-C, et al. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol* 2000;40:49-57.

Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369.

Kelly T, Bazzano L, Fonseca V, et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403.

Kendall D, Riddle M, Rosenstock J, 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;28:1083-1091.

Mari A, Scherbaum W, Nilsson P, et al. Characterization of the influence of vildagliptin on model-assessed  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes and mild hyperglycemia. *J Endocrinol Metab* 2008;93:103-9.

Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, et al. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2003;35:18996.

Matthews D, Charbonnel B, Hanefeld M, et al. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:167-174.

Matthews D, Dejager S, Ahren B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:780-789.

Matthews D, Pfeiffer C. Comparative clinical trial of a new long-acting insulin (HOE 901) vs. protamine insulin demonstrates less nocturnal hypoglycaemia. *Diabetes* 1998;47:A101.

McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, Dahl M. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2011;5(1):e35-e48.

Mimori N, Terao S, Holmes D. Vildagliptin improves glucose control as evidenced by HbA1c after 12 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:A125.

Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009;32:84-90.

Nauck M, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.

Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, et al. Twelve-week efficacy and tolerability of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, in Japanese patients with T2DM. *Diabetes* 2006;55:A129.

Pan C, Sinnassamy P, Chung K, et al. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:111-18.

Pan C, Xing X, Han P, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:737-744.

Pan C, Yang W, Tou C, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:268-275..

Pfützner A, Schöndorf T, Tschöpe D, et al. PIOfix-study: effects of pioglitazone/metformin fixed combination in comparison with a combination of metformin with glimepiride on diabetic dyslipidemia. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:637-43.

Phung. O. Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. *JAMA*, 2010. Vol 303, No. 14

Pi-Sunyer F, Schweizer A, Mills D, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:132-8.

Pratley R, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, et al. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2006;38:423-8.

Pratley R, Nauck M, Bailey T, 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* 2010;375:1447-1456.

Pratley R, Nauck M, Bailey T, 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. *Int J Clin Pract* 2011;65:397-407.

Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. Pioglitazone does not enhance the effectiveness of lifestyle modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: results of the Indian Diabetes Prevention Programme-2 (IDPP-2). *Diabetologia* 2009;52:1019-1026.



Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The indian diabetes prevention programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-297.

Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49:2564-71.

Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 3.

Riddle M, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.

Ristic S, Byiers S, Foley J, et al. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:692-8.

Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2401-2411.

Rosenstock J, Schwartz S, Clark M, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631-6.

Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, 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;52:2046-2055.

Ryysy L, Yki-Järvinen H, Hanninen J, et al. Simplifying treat to target: the LANMET study. *Diabetologia* 2004;47:A271-2.

SCHARR Public Health Collaborating Centre. Preventing the progression of pre-diabetes to type 2 diabetes in adults. Systematic review and meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. 2012. Commissioned by NICE Centre for Public Health Excellence. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12163/57043/57043.pdf>

Scott R, Wu M, Sanchez M, et al. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007;61:171-80.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. National clinical guideline 116. March 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010;64:562-576.

Taskinen M-R, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:65-74.

The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-28.

The Action to Control Cardiovascular Risk In Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.

The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.

The Origin Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012.

Turnbull F, Abraira C, Anderson R, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-2298.

Turner R, Murchison L, Wright A, et al. United Kingdom prospective diabetes study 24: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med* 1998;128:165-175.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.

Wang X, Lu J, Pan C, et al. Evaluation of the superiority of insulin glargine as basal insulin replacement by continuous glucose monitoring system. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:30-6.

Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assess* 2010;14 No. 36. [www.hta.ac.uk/project/1743.asp](http://www.hta.ac.uk/project/1743.asp)

Yang W, Pan C, Tou C, et al. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 217-24.

Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000;23:1130-6.

Yki-Järvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442-51.

## Appendix 1: Tableau de conversion HbA1c % → mmol/mol

HbA1c (%)	HbA1c (mmol/mol)
4.0	20
5.0	31
6.0	42
6.5	48
<b>7.0</b>	<b>53</b>
7.5	58
8.0	64
8.5	69
9.0	75
9.5	80
10.0	86
10.5	91
11.0	97
11.5	102
12.0	108

Source : [www.cbip.be](http://www.cbip.be)