

*Scheda di valutazione del farmaco*



# Dulaglutide

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco  
della Regione Emilia-Romagna**

**Doc PTR n. 279**

*Aggiornamento Settembre 2021  
Recepito con determina n. 20586 del 04/11/2021*

## Dulaglutide

<b>Indicazioni registrate</b>	Trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 non adeguatamente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico: <ul style="list-style-type: none"><li>• come monoterapia quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni</li><li>• in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete.</li></ul>
<b>Posologia</b>	<u>Monoterapia</u> : La dose raccomandata è di 0,75 mg una volta alla settimana. <u>Terapia di associazione</u> : La dose raccomandata è di 1,5 mg una volta alla settimana.  Per un ulteriore controllo glicemico, <ul style="list-style-type: none"><li>• la dose di 1,5 mg può essere aumentata dopo almeno 4 settimane a 3 mg una volta a settimana.</li><li>• la dose di 3 mg può essere aumentata dopo almeno 4 settimane a 4,5 mg una volta a settimana.</li></ul> La massima dose è 4,5 mg una volta a settimana.
<b>ATC</b>	A10BX14
<b>Classe di rimborsabilità e regime di fornitura</b>	A, Ricetta Ripetibile Limitativa (RRL), PHT, Piano terapeutico AIFA cartaceo
<b>Procedura registrazione</b>	Centralizzata EMA
<b>Confezioni disponibili e prezzo</b>	4 penne preriempite da: 0,75 mg/0,5 ml, 1,5 mg/0,5ml, 3 mg/0,5 ml o 4,5 mg/0,5 ml * Prezzo flat: 97,89 €**

\*le penne preriempite da 3 mg/0,5 ml e da 4,5 mg/0,5 ml saranno disponibili a partire dal 1° trimestre 2022

\*\*ex-factory IVA esclusa al netto degli sconti obbligatori alle strutture pubbliche

### Decisione della Commissione

Dulaglutide è inserito in PTR per le indicazioni rimborsate SSN. Analogamente agli altri GLP-1 analoghi, la prescrizione da parte dei Centri diabetologici dovrà avvenire attraverso il Piano terapeutico cartaceo AIFA.

### Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

#### Contesto clinico e attuale standard di cura

La terapia del DM2 prevede in primo luogo modifiche mirate dello stile di vita con l'obiettivo di ridurre il peso corporeo – e quindi la insulino-resistenza – con lo scopo sul lungo termine di ridurre il rischio di complicanze micro e macrovascolari.<sup>1</sup>

Quando la sola modifica dello stile di vita non è sufficiente a mantenere un adeguato controllo metabolico, il ricorso ai farmaci ha lo scopo sia di ridurre la resistenza insulinica (mediante l'impiego di farmaci insulino-sensibilizzanti), sia

di migliorare la risposta insulinica allo stimolo alimentare (mediante l'impiego di farmaci secretagoghi).

Secondo le più recenti linee guida [ADA 2021,<sup>2</sup> SID/AMD 2021<sup>3</sup>] la scelta dell'approccio farmacologico deve tenere conto dei livelli iniziali di HbA1c, del target che ci si prefigge di raggiungere e della presenza di malattia cardiovascolare (CVD) accertata o dei fattori di rischio per il suo sviluppo nel singolo paziente.

La metformina rappresenta il primo farmaco ad aver dimostrato nell'ambito di studi clinici di

ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con DM 2. E', pertanto, raccomandata come terapia di 1° scelta nella maggior parte dei pazienti.

Nei pazienti con CVD accertata sono inoltre considerati di scelta i GLP-1 analoghi e gli SGLT2 inibitori che hanno dimostrato un beneficio su esiti cardiovascolari "hard".<sup>2,3</sup>

Va comunque ricordato che attualmente i GLP-1 analoghi sono rimborsati SSN solo nell'ambito della duplice o tripla terapia di associazione con altri ipoglicemizzanti orali e/o insulina basale, mentre per gli SGLT2 inibitori l'uso in monoterapia è rimborsato nei pazienti intolleranti alla metformina nei quali l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulta controindicato o non appropriato.

Quando la monoterapia, in aggiunta a modifiche degli stili di vita, non consente di raggiungere o mantenere un adeguato target di HbA1c, è raccomandata l'aggiunta di un secondo farmaco; di un terzo se neanche la duplice terapia si dimostra efficace nel raggiungere i target di HbA1c.

Le opzioni terapeutiche disponibili sono rappresentate dalle altre classi di farmaci ipoglicemizzanti, nel rispetto delle associazioni possibili sulla base di quanto previsto in RCP e delle condizioni di rimborsabilità negoziate da AIFA.

### **Meccanismo d'azione**

Dulaglutide (DU) appartiene alla classe degli analoghi (o "mimetici") dell'ormone GLP-1 nativo, è un agonista selettivo del suo recettore e non è degradabile da parte delle dipeptidasi (DPP-4).<sup>4</sup> Come l'ormone endogeno DU svolge un'azione di controllo della glicemia aumentando il rilascio di insulina da parte delle beta cellule pancreatiche indotto dal pasto (azione "antiiperglicemizzante"); parallelamente inibisce la secrezione del glucagone post prandiale, rallenta lo svuotamento gastrico, e quindi la velocità con la quale il glucosio compare in circolo.<sup>4</sup>

Dulaglutide è una proteina di fusione formata da 2 catene identiche unite da ponti disolfuro, ognuna delle quali contiene la sequenza del GLP-1 analogo, legata al frammento Fc modifi-

cato di una IgG4 umana da un piccolo peptide linker.

Il legame con il frammento Fc ha lo scopo di aumentare le dimensioni della molecola, rallentandone l'assorbimento e riducendo la velocità della clearance renale.

Sono state poi apportate alcune modifiche del frammento Fc allo scopo di ridurre la immunogenicità e il rischio di citotossicità immunomediata<sup>4</sup>. Tali caratteristiche hanno permesso di ottenere una formulazione solubile e hanno portato il farmaco ad avere una emivita di 4,7 giorni; ciò rende possibile la somministrazione sottocutanea (s.c.) una volta a settimana.

Dopo la somministrazione s.c. dulaglutide raggiunge il picco di concentrazione plasmatica in 48 ore mentre le concentrazioni plasmatiche allo steady state sono raggiunte tra la 2° e la 4° settimana.

Dulaglutide è degradata nelle sue componenti amminoacidiche dalle vie generali del catabolismo proteico.

La posologia raccomandata è di 0,75 mg alla settimana (QW) per via sottocutanea in monoterapia e di 1,5 mg QW nella terapia di associazione.

In pazienti di età  $\geq$  75 anni, può essere presa in considerazione una dose iniziale di 0,75 mg QW.

A seguito della disponibilità dei risultati di uno studio che ha valutato l'efficacia e sicurezza delle dosi di 3 mg e 4,5 mg una volta alla settimana EMA ha autorizzato a novembre 2020 l'aggiornamento dell'RCP della specialità a base di dulaglutide che ora prevede la possibilità di aumentare, per ottenere "un ulteriore controllo glicemico", la dose da 1,5 mg a 3 mg una volta a settimana e da 3 mg a 4,5 mg una volta alla settimana dopo almeno 4 settimane di trattamento. La dose di 4,5 mg una volta a settimana rappresenta la posologia massima.<sup>5,6</sup>

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non è richiesta la modifica della dose mentre non ne è raccomandata la

somministrazione in pazienti con compromissione renale grave o con malattia allo stadio terminale<sup>6</sup>.

### **Prove di efficacia**

Il programma di sviluppo del farmaco comprende 6 RCT di fase III (AWARD Program):

- in *add-on* a MTF+PIO o MTF da sola (AWARD 1, 5 e 6)
- in *monoterapia* vs MTF in pazienti con DT2 di recente diagnosi (AWARD 3)
- in *add-on* a MTF +SU o MTF +insulina lispro vs insulina basale (AWARD 2 e 4)

Un ulteriore RCT, AWARD 9 ha valutato l'uso di dulaglutide in add on ad un regime contenente insulina glargine come insulina basale.

Gli studi AWARD 10 ed AWARD 11 hanno supportato, rispettivamente, l'estensione delle indicazioni all'uso in associazione agli SGLT2 inibitori e la registrazione dei dosaggi di 3 mg e 4,5 mg alla settimana.

Infine, lo studio REWIND è stato condotto al fine di valutare gli effetti di dulaglutide su outcome cardiovascolari.

Di seguito sono descritti i principali risultati degli studi che hanno riguardato le indicazioni terapeutiche attualmente rimborsate SSN.

#### *Studi in add on a ipoglicemizzanti orali*

Gli RCT, descritti con maggior dettaglio nelle tabelle delle evidenze (in Allegato), prevedevano una valutazione degli esiti primari e secondari (comuni a tutti gli studi) a 26 (AWARD 1 e 6) e a 52 settimane (AWARD 5).

#### **AWARD1: dulaglutide in add on a MTF e PIO (triplice terapia) dopo il fallimento di ipoglicemizzanti orali in monoterapia o in associazione:**

Si tratta di un RCT (N = 978 pazienti) in doppio cieco condotto in pazienti con DM 2 non controllati da dosi massimali di metformina (MTF) e pioglitazone (PIO). L'obiettivo era quello di valutare l'efficacia di dulaglutide (0,75 mg e 1,5 mg) somministrata per via sottocutanea una volta alla settimana (QW) rispetto a placebo e

rispetto ad un diverso analogo GLP-1, exenatide (10 mg) somministrato 2 volte al giorno<sup>7</sup>.

L'esito primario valutato alla 26° settimana era rappresentato dalla percentuale di riduzione di emoglobina glicata (HbA1c) dal baseline.

I principali esiti secondari erano: i valori di glicemia a digiuno, la percentuale di pazienti che raggiungevano il target di glicata <7% o ≤ 6,5% e la variazione di peso dal baseline.

#### **AWARD 5 e AWARD 6: dulaglutide in add on a MTF (duplice terapia) in pazienti con DM 2 non controllato dalla sola dieta ed esercizio fisico e/o da ipoglicemizzanti orali in monoterapia o in associazione**

Il primo studio è un RCT (N=1.098 pazienti) in doppio cieco che ha confrontato dulaglutide (0,75 mg e 1,5 mg QW per via sc) con sitagliptin (100 mg/die per via orale); i pazienti potevano assumere una terapia di fondo a base di MTF (1.500mg/die) [Nauck M 2014].

Il disegno dello studio prevedeva una fase di *dose finding* (range di dosi testate: da 0,25mg a 3 mg QW) finalizzata alla selezione di una o due dosi di dulaglutide che venivano valutate nella seconda fase dell'RCT e utilizzate nel programma di sviluppo del farmaco<sup>8</sup>.

Il secondo studio, un RCT (N=599 pazienti) in aperto, ha confrontato dulaglutide (1,5 mg sc QW) con liraglutide a dosi crescenti (0,6 mg sc QD la 1° settimana, 1,2 mg QD la 2° settimana, fino a 1,8 mg QD dalla 3° settimana in poi). Anche in questo studio i pazienti potevano assumere una terapia di fondo a base di metformina (2.500mg/die)<sup>9</sup> [Dungan KM 2014]

In entrambi gli studi l'esito primario era rappresentato dalla percentuale di riduzione della HbA1c dal baseline, valutato a 52 settimane (AWARD 5) e a 26 settimane (AWARD 6).

Anche per questi 2 RCT i principali esiti secondari valutati erano: i valori di glicemia a digiuno, la percentuale di pazienti che raggiungevano il target di HbA1c <7% o ≤6,5% e la variazione del peso dal baseline.

## Risultati

### Effetti sulla HbA1c

#### **Riduzione dei livelli di HbA1c rispetto al baseline (esito primario):**

- alla 26° settimana dulaglutide QW (entrambi i dosaggi) ha dimostrato la non inferiorità (margine 0,4%) e successivamente la superiorità rispetto a exenatide a rilascio immediato BID. La variazione ottenuta con dulaglutide è stata di -1,30% con la dose di 0,75 mg QW, di -1,51% con la dose da 1,5 mg QW e di -0,46% con exenatide BID, differenza: -0,31% [IC95% -0,44 a -0,18] e -0,52% [-0,66 a -0,39] rispettivamente con la dose da 0,75 mg QW e con la dose da 1,5 mg QW (Studio AWARD 1).
- alla 52° settimana dulaglutide QW (entrambi i dosaggi) ha dimostrato la non inferiorità (margine 0,25%) e successivamente la superiorità rispetto a sitagliptin QD. La variazione di HbA1c ottenuta con dulaglutide è stata di -0,87% con la dose di 0,75 mg QW, di -1,10% con la dose da 1,5 mg QW e di -0,39% con sitagliptin 100 mg QD, differenza: -0,47% [IC95% -0,63 a -0,31] e -0,71% [IC95% -0,87 a -0,55] rispettivamente con la dose da 0,75 mg e con la dose da 1,5 mg (Studio AWARD 5)
- alla 26° settimana dulaglutide (1,5mg QW) ha dimostrato la non inferiorità rispetto a liraglutide 1,8 mg QD (margine 0,40%); la variazione di HbA1c ottenuta con dulaglutide è stata di -1,47% e di -1,40% con liraglutide, differenza: -0,06% [IC95% -0,19 a +0,07]. In questo caso la superiorità di dulaglutide vs liraglutide non è stata dimostrata (Studio AWARD 6).

**Raggiungimento del target di HbA1c (esito secondario):** la percentuale di pazienti che hanno ottenuto valori  $<7\%$  o  $\leq 6,5\%$  è risultata signifi-

cativamente più alta con dulaglutide rispetto al comparator negli studi AWARD 1 e AWARD 5 mentre nello studio AWARD 6 è stata sovrapponibile a quella ottenuta con liraglutide.

**Effetti sul peso (esito secondario):** sia i pazienti trattati con dulaglutide QW che quelli trattati con exenatide QD hanno perso peso rispetto al baseline (rispettivamente, -1,3 Kg per la dose da 1,5 mg e -1,07 Kg) ma la differenza non risultata statisticamente significativa nello studio AWARD 1. Nello studio AWARD 5 la riduzione di peso è stata significativamente maggiore per dulaglutide rispetto a sitagliptin (-2,6 Kg e -3 Kg rispettivamente per le dosi di dulaglutide da 0,75 mg e 1,5 mg e di -1,5 Kg per sitagliptin) e significativamente inferiore rispetto alla riduzione ottenuta con liraglutide, differenza: +0,71 kg [IC95% 0,17 a + 1,26] nello studio AWARD 6.

#### *Studio in add on a insulina basale*

**AWARD 9** (Pozzilli et al. 2017) è un RCT multicentrico, in cui dulaglutide 1,5 mg QW è stata confrontata con placebo in pazienti con DM 2 (N = 300) che avevano raggiunto valori subottimali di HbA1c in corso di terapia con dosi stabili di insulina glargine, con o senza MTF, da almeno 3 mesi.<sup>10</sup> Nei pazienti che assumevano MTF (88% circa del totale dei pazienti arruolati) la dose assunta doveva essere pari ad almeno 1,5 g/die. La fase in doppio cieco dello studio è durata complessivamente 28 settimane. Durante le prime 4 era previsto che la dose della glargine fosse ridotta del 20% se HbA1c scendeva a valori inferiori o uguali a 8,0% subito dopo la randomizzazione o in caso di comparsa ipoglicemie; successivamente la dose della insulina basale poteva essere aggiustata secondo l'algoritmo treat to target allo scopo di ottenere il raggiungimento dei livelli target di HbA1c.

La dose finale media di insulina è stata di 51 U

nel braccio dulaglutide/glargine e di 65 U nel braccio placebo/glargine.

L'esito primario era rappresentato dalla variazione dei livelli di HbA1c alla 28° settimana vs baseline; tra gli esiti secondari sono stati valutati la percentuale di pazienti che ha raggiunto il target HbA1c <7,0% o ≤6,5% e la variazione del peso.

Per maggiori dettagli si rimanda alle tabelle delle evidenze in Allegato.

## Risultati

### Effetti sulla HbA1c

**Variazione dei livelli di HbA1c alla 28° settimana vs baseline (esito primario):** dulaglutide 1,5mg QW è risultata superiore al placebo. La riduzione media dei livelli di glicata è stata pari all'1,44% nel braccio a trattamento attivo vs lo 0,67% nel braccio placebo (differenza assoluta tra i bracci: -0,77%, 95% CI da -0,97 a -0,56).

**Percentuale di pazienti che raggiungono un target di HbA1c <7% o di ≤6,5% (esiti secondari):** per entrambi gli esiti dulaglutide è risultata superiore al placebo. La percentuale di pazienti che ha raggiunto un target <7% è stata, rispettivamente, pari al 66,7% dei pazienti con dulaglutide e al 33,3% con placebo; ≤ 6,5% è stata, rispettivamente, pari al 50% e al 16,7%.

**Variazione del peso vs baseline (esito secondario):** a 28 settimane il peso si è ridotto mediamente di 1,9 kg nel braccio dulaglutide mentre è aumentato in media di 500 g nel braccio placebo. La differenza tra i bracci è risultata statisticamente significativa (differenza assoluta dulaglutide vs placebo:  $-2,41 \pm 0,39$  kg , 95% CI da -3,19 a -1,64).

### *Studio in add on a SGLT2 inibitori*

**AWARD 10** (Ludvik B et al. 2018) è un RCT multicentrico, in cui dulaglutide è stata confrontata con placebo in pazienti con DM 2 (N = 424) che avevano raggiunto valori subottimali di HbA1c (HbA1c ≥7% e ≤9,5%; HbA1c media: 8%) in corso di terapia con dosi stabili di SGLT2 inibitori (nella maggior parte dei casi i pazienti assumevano una gliflozina da 3-6 mesi, i farmaci della classe più frequentemente assunti erano dapagliflozin ed empagliflozin, entrambi alla posologia di 10mg/die), con o senza MTF (se presente nel regime ipoglicemizzante, la dose doveva essere pari ad almeno 1,5g/die; il 95% dei pazienti arruolati nello studio assumeva metformina) da almeno 3 mesi ed un BMI ≤45kg/mq (BMI medio: 33 kg/mq).<sup>11</sup>

I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere dulaglutide alla posologia di 0,75 o 1,5 mg una volta alla settimana (QW) oppure placebo in add on alla terapia in corso per 24 settimane.

L'esito primario era rappresentato dalla variazione dei livelli di HbA1c al termine delle 24 settimane. Gli esiti secondari principali, riportati secondo l'ordine gerarchico di valutazione, erano rappresentati dalla percentuale di pazienti che avevano raggiunto i valori target di HbA1c (HbA1c <7%), dalla variazione del peso e della glicemia media a digiuno (FSG) a 24 settimane vs baseline.

### **Principali risultati:**

**Variazione dei livelli di HbA1c al termine delle 24 settimane vs baseline (esito 1°):** Entrambi i dosaggi di dulaglutide si sono dimostrati superiori al placebo.

I livelli di HbA1c si sono ridotti del 1,21% e del 1,34%, rispettivamente, con la dose di 0,75 mg QW e 1,5 mg QW rispetto ad una riduzione

dello 0,54% con il placebo. La differenza era pari a -0,66% [95% CI da -0,84 a -0,49] per il confronto dulaglutide 0,75 mg QW vs placebo e a -0,79% [95%CI da -0,97 a -0,61] per il confronto dulaglutide 1,5 mg QW vs placebo.

#### **Esiti 2° principali (a 24 settimane):**

##### **Percentuale di pazienti a target (HbA1c <7%):**

al termine del periodo di osservazione era a target il 60% dei pazienti nel braccio dulaglutide 0,75 mg QW, il 71% nel braccio dulaglutide 1,5 mg QW ed il 32% nel braccio placebo. Entrambi i dosaggi sono risultati superiori a placebo. Nel report dello studio è riportata la stima puntuale della differenza assoluta tra i bracci a trattamento attivo ed il braccio placebo (pari rispettivamente al 28% ed al 39%) ed il valore di p per i confronti, ma non l'intervallo di confidenza.

**Variazione del peso vs baseline:** al termine del periodo di trattamento il peso si era ridotto in media di 2,6, 3,1 e 2,1 kg, rispettivamente, nel braccio dulaglutide 0,75 mg QW, 1,5 mg QW e nel braccio placebo. La differenza rispetto al placebo era statisticamente significativa solo per il dosaggio più alto: -0,9 kg [95%CI da -1,8 a -0,1]. In base alla valutazione gerarchica degli esiti secondari, poiché la superiorità verso placebo sull'outcome variazione del peso non è stata dimostrata per dulaglutide 0,75 mg QW, non è stata testata per questo dosaggio la superiorità rispetto alla variazione del FSG.

Di seguito si riporta, pertanto solo il risultato per il confronto tra la dose da 1,5 mg QW e placebo:

**Variazione del FSG vs baseline:** l'FSG si è ridotto in media di 31,6mg/dl con dulaglutide 1,5 mg QW rispetto ad una riduzione di 6,9mg/dl con placebo. Dulaglutide 1,5 mg QW è risultata superiore a placebo: differenza -24,7mg/dl [95%CI da -30,8 a -18,6].

*Studio a supporto della registrazione dei dosaggi di 3 mg e 4,5 mg una volta alla settimana*

**AWARD 11** (Frias JP et al. 2021) è un RCT multicentrico in doppio cieco che ha arruolato 1.842 pazienti adulti con DM 2 non adeguatamente controllato (HbA1c  $\geq 7\%$  e  $\leq 11\%$ ; HbA1c media: 8,6%) nonostante il trattamento  $\geq 3$  mesi con MTF ( $\geq 1,5\text{g/die}$ ), un valore di BMI  $\geq 25\text{kg/mq}$  (BMI medio: 34 kg/mq), naïve all'insulina ed ai GLP1-RA.<sup>12</sup>

I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere dulaglutide alla dose di 3, 4,5 o 1,5 mg QW come dose di mantenimento in add on alla terapia in corso per 52 settimane.

L'obiettivo dello studio era di dimostrare la superiorità delle dosi da 3 e 4,5 mg QW rispetto alla dose di 1,5 mg QW.

L'esito primario era rappresentato dalla variazione dei livelli di HbA1c vs baseline a 36 settimane.

Gli esiti secondari principali, riportati secondo l'ordine gerarchico di valutazione, erano rappresentati dalla percentuale di pazienti che avevano raggiunto i valori target di HbA1c (HbA1c <7%), dalla variazione del peso e della glicemia media a digiuno (FSG) a 36 settimane vs baseline.

#### **Principali risultati:**

I risultati sono stati valutati utilizzando due metodologie diverse di imputazione dei dati:

- TREATMENT-REGIMEN ESTIMAND (TE): questo tipo di analisi include per ciascun esito tutti i dati raccolti al baseline e al tempo di valutazione dell'endpoint (36 o 52 settimane), indipendentemente dal fatto che il paziente abbia iniziato un nuovo ipoglicemizzante o interrotto prematuramente il trattamento. I dati mancanti sono imputati sulla base delle misurazioni condotte in pazienti appartenenti allo stesso gruppo e che presentano lo stesso status rispetto all'interruzione prematura del trattamento (vedi fig. 1);

- EFFICACY ESTIMAND (EE): questo tipo di analisi include i dati derivanti da tutte le visite condotte nel corso dello studio fino all'inizio di un nuovo ipoglicemizzante per >14 giorni o all'interruzione prematura del trattamento, qualunque di questi eventi si verifici per primo (vedi fig. 2).

L'analisi TE rappresenta il tipo di analisi raccomandato per la registrazione dei farmaci ipoglicemizzanti da parte di FDA, mentre le altre autorità regolatorie accettano entrambi i tipi di analisi.

**Variazione dei livelli di HbA1c al termine delle 36 settimane vs baseline (esito 1°):** Nell'analisi efficacy estimand entrambi i dosaggi più elevati di dulaglutide si sono dimostrati superiori alla dose di 1,5 mg QW, con una differenza assoluta del -1,7/-1,8% rispetto alla posologia inferiore; nella analisi treatment regimen estimand la superiorità è stata dimostrata solo per il dosaggio di 4,5 mg QW (vedi Allegato).

Nell'analisi TE ciò ha comportato un break della gerarchia per la dose di 3 mg QW, per la quale tutti gli endpoint secondari sono stati considerati esplorativi, mentre nella analisi efficacy estimand la valutazione degli esiti secondari è proseguita secondo l'ordine prestabilito per entrambi i bracci. Di seguito sono riportati i risultati relativamente ai principali esiti secondari nella analisi efficacy estimand:

**Percentuale di pazienti che hanno raggiunto i valori target di HbA1c (HbA1c <7%):** a 36 settimane risultavano a target rispettivamente il 64,7% dei pazienti trattati con la dose di 3 mg QW di dulaglutide, il 71,5% dei pazienti trattati con la dose di 4,5 mg QW rispetto al 57% dei pazienti con la dose di 1,5 mg QW. Entrambi i dosaggi più elevati sono risultati superiori alla dose di 1,5 mg; OR rispettivamente pari a 1,5 [95% CI da 1,1 a 2,0] per la dose di 3 mg e a 2,2 [95% CI da 1,7 a 3,0] per la dose di 4,5 mg.

**Variazione del peso a 36 settimane vs baseline:** il peso si è ridotto in media di 4 e 4,7 kg, rispettivamente, nel braccio dulaglutide 3 mg QW e 4,5 mg QW rispetto ad una riduzione di 2,1 kg nel braccio dulaglutide 1,5 mg QW. La differenza è risultata statisticamente significativa per entrambi i confronti e pari a -0,9 kg [95% CI da -1,4 a -0,4] per la dose di 3 mg QW e a -1,6 kg [95% CI da -2,1 a -1,1] per la dose 4,5 mg QW vs la dose di 1,5 mg QW.

**Variazione del FSG vs baseline:** a 36 settimane la glicemia sierica a digiuno si era ridotta mediamente di 47,9 mg/dl nel braccio 3 mg QW e di 52,3 mg/dl nel braccio 4,5 mg QW rispetto ad una riduzione di 44,2 mg/dl nel braccio 1,5 mg QW. La differenza rispetto alla dose inferiore è risultata statisticamente significativa solo per la dose di 4,5 mg QW: -8,1 mg/dl [95% CI da -12,3 a -3,9].

#### *Studio su outcome cardiovascolari (CV)*

Lo studio **REWIND** (Gerstein HC et al. 2019) è un RCT in doppio cieco, multicentrico, di superiorità, condotto con l'obiettivo di valutare se l'aggiunta di dulaglutide alla terapia antidiabetica in corso fosse in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari rispetto al placebo.<sup>13</sup>

Sono stati arruolati 9.901 pazienti con DM2 (durata media: 10,5 anni), di età ≥50 anni, con livelli di HbA1c ≤9,5% (HbA1c media: 7,3-7,4%), in terapia stabile con ipoglicemizzanti (fino a 2 farmaci; i farmaci assunti al baseline erano rappresentati principalmente da: MTF 81,2% dei pazienti, SU 46% dei pazienti, insulina 23,9% dei pazienti, DPP4 inibitori 5,7% dei pazienti, TZD 1,7% dei pazienti), un BMI ≥23 kg/mq.

I pazienti con età ≥50 anni dovevano presentare una diagnosi pregressa di CVD, valori di filtrato <60 ml/min/1,73 mq o albuminuria; se l'età era maggiore di 60 anni dovevano presentare almeno 2 fattori di rischio tra fumo di tabacco, iper-



tensione, dislipidemia o obesità addominale.

Il 31,5% dei pazienti arruolati presentava una CVD. Il 20,6% aveva avuto un evento CV (ictus ischemico o MI); il 93% era iperteso e l'8,6% aveva una storia di scompenso.

Il 22,2% dei pazienti arruolati aveva un eGFR <60ml/min/1,73mq, il 35% presentava albuminuria; il 14% era fumatore corrente ed il 93% era iperteso.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere dulaglutide alla posologia di 1,5 mg QW o placebo in add on alla terapia in corso.

L'esito primario dello studio era un endpoint CV composito (morte per cause CV o non note + IMA non fatale + stroke non fatale).

Tra gli esiti secondari sono stati valutati: un esito composito di "complicanze microvascolari" (retinopatia diabetica + nefropatia); la frequenza di ospedalizzazioni per angina instabile; le singole componenti dell'esito composito primario; la mortalità; la frequenza di scompenso che ha richiesto l'ospedalizzazione o una visita in urgenza con somministrazione di terapia.

Il follow up ha avuto una durata mediana di 5,4 anni.

#### **Principali risultati:**

**Morte per cause CV o non note + IMA non fatale + stroke non fatale (esito 1°):** l'esito è occorso nel 12,0% dei pazienti nel braccio dulaglutide e nel 13,4% dei pazienti nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci pari a -1,4%, HR pari a 0,88 [95% CI da 0,79 a 0,99]. La superiorità di dulaglutide è stata dimostrata.

#### **Esiti secondari:**

**Retinopatia diabetica + nefropatia:** l'evento si è verificato nel 18,4% dei pazienti nel braccio dulaglutide e nel 20,6% dei pazienti nel braccio placebo, con una differenza assoluta tra i bracci pari a -2,2%, HR 0,87 [95%CI da 0,79 a 0,95].

Non si sono osservate differenze statisticamente

tra dulaglutide e placebo per quanto riguarda le ospedalizzazioni per angina instabile, la mortalità complessiva e la frequenza di scompenso che ha richiesto l'ospedalizzazione o una visita in urgenza con somministrazione di terapia.

Per quanto riguarda le singole componenti dell'esito composito primario, l'unica per cui si sono osservate differenze statisticamente significative è stata la frequenza di stroke non fatale:

**Stroke non fatale:** si è verificato nel 2,7% dei pazienti trattati con dulaglutide rispetto al 3,5% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo, con una differenza assoluta tra i bracci di -0,8%, HR 0,76 [95%CI da 0,61 a 0,95].

#### **Dati complessivi di sicurezza**

Gli eventi avversi più frequentemente riportati negli studi clinici in monoterapia o in associazione ad ipoglicemizzanti orali sono quelli attesi per gli analoghi del GLP-1 e correlati al loro meccanismo d'azione (rallentamento dello svuotamento gastrico). Fra i più comuni sono stati segnalati: nausea, vomito, diarrea e diminuzione dell'appetito. Nel caso specifico di dulaglutide la frequenza della nausea è stata maggiore nelle prime due settimane di trattamento per ridursi nelle settimane successive.

In coerenza con quanto già osservato, anche nello studio AWARD 9 in cui dulaglutide è stata somministrata in add on a insulina glargine (con o senza metformina) i principali eventi avversi segnalati nel braccio dulaglutide sono stati a carico del tratto gastroenterico (nausea, diarrea) e del pancreas (modesto aumento delle amilasi e delle lipasi).

Non sono emerse negli studi particolari criticità per quanto riguarda gli eventi avversi più preoccupanti associati all'uso di incretine, ovvero le pancreatiti e le neoplasie della tiroide.

**Costo della terapia** (elaborato con riferimento al prezzo offerto ad IntercentER)

Il costo di un anno di terapia con dulaglutide è di 942 € circa a cui va aggiunto il costo degli altri ipoglicemizzanti e/o della insulina utilizzati in associazione.

**Sintesi delle prove di efficacia**

Negli studi AWARD 1, 5 e 6 che ne hanno valutato l'efficacia in terapia *add on* ad ipoglicemizzanti orali (duplice o triplice terapia di associazione) dulaglutide somministrata per via s.c. alla dose di 0,75 o 1,5 mg una volta alla settimana ha mostrato di essere più efficace di exenatide s.c. 10 mg BID e di sitagliptin 100 mg SID per via orale e non inferiore a liraglutide 1,8 mg s.c. SID, nel ridurre la percentuale di HbA1c dal baseline a 26 e 52 settimane; la differenza assoluta fra i trattamenti era inferiore all'1%. La percentuale di pazienti che hanno raggiunto il target di HbA1c predefinito (<7% o ≤6,5%) è risultata significativamente più alta (del 25% circa) con dulaglutide (studi AWARD 1 e AWARD 5) mentre è risultata sovrapponibile a quella ottenuta con liraglutide (studio AWARD 6).

Dulaglutide 1,5 mg sc QW ha determinato un calo di peso simile a quello ottenuto con exenatide (circa 1 kg, studio AWARD 1); entrambe le dosi hanno determinato una riduzione del peso significativamente maggiore rispetto a sitagliptin (differenza > 1 kg, studio AWARD 5) e inferiore rispetto a quanto ottenuto con liraglutide (-0,7 kg, studio AWARD 6).

Nello studio in cui è stata somministrata, alla dose di 1,5 mg QW in *add on* ad insulina glargine (AWARD 9) dulaglutide è risultata più efficace del placebo nel ridurre i livelli di HbA1c a 28 settimane, con un calo medio rispetto al baseline dell'1,44%. Ha, inoltre, determinato in una percentuale significativamente maggiore di

pazienti il raggiungimento dei target di HbA1c predefiniti (<7% o ≤6,5%): 33% e 32% in più di pazienti rispetto al placebo, rispettivamente.

Nello studio AWARD 10 dulaglutide alla posologia di 0,75 o 1,5 mg QW in *add on* ad una gliflozina con o senza MTF è risultata superiore al placebo nel ridurre i livelli di HbA1c a 24 settimane con una differenza media pari a -0,7/-0,8%. Anche in questo studio, la percentuale di pazienti a target è risultata significativamente più elevata con dulaglutide (del 28-39%) rispetto al braccio placebo. Il calo di peso ottenuto, pari a 0,5/0,9 kg, è risultato statisticamente significativo solo per la dose di 1,5 mg QW.

Per quanto riguarda lo studio AWARD 11 che ha supportato la registrazione dei dosaggi di 3 e 4,5 mg QW, va osservato che i risultati non concordanti ottenuti nella analisi *treatment estimand* rispetto all'analisi *efficacy estimand* non consentono di trarre conclusioni certe rispetto ai possibili benefici derivanti dall'aumento della dose a 3 mg QW rispetto alla dose di 1,5 mg QW (precedentemente autorizzata come dose massima di mantenimento). Tale differenza si riflette nel diverso modo in cui viene considerato l'aumento della posologia nell'SPC approvato da FDA rispetto all'RCP approvato da EMA. Nell'SPC, infatti, la dose da 3 mg QW viene considerata unicamente nell'ambito della transizione alla dose di 4,5 mg QW ai fini di ottenere un maggior controllo glicemico mentre nell'RCP approvato da EMA la dose da 3 mg QW viene considerata

come possibile dose di mantenimento.

Lo studio REWIND ha dimostrato la superiorità rispetto al placebo di dulaglutide alla posologia di 1,5 mg QW nel ridurre la frequenza di un esito composito cardiovascolare (morte per cause CV o non note + IMA non fatale + stroke non fatale) in una popolazione mista costituita da pazienti con DM2, una lunga storia di malattia e livelli di HbA1c non a target, trattati nell'ambito della prevenzione secondaria o primaria ma comunque ad alto rischio CV. La differenza assoluta rispetto al placebo è stata pari a -1,4%.

Rispetto agli esiti secondari valutati: un esito composito di "complicanze microvascolari" (retinopatia diabetica + nefropatia); la fre-

quenza di ospedalizzazioni per angina instabile; le singole componenti dell'esito composito primario; la mortalità; la frequenza di scompenso che ha richiesto l'ospedalizzazione o una visita in urgenza con somministrazione di terapia, l'unica differenza risultata statisticamente significativa è la riduzione dello 0,8% assoluto nella frequenza di stroke non fatale.

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi più frequentemente riportati negli studi clinici sono quelli attesi per questa classe di farmaci (analoghi del GLP-1) e correlati al loro meccanismo d'azione: nausea, vomito, diarrea e diminuzione dell'appetito.

### **Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco**

Dulaglutide è stata autorizzata da EMA per il trattamento di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico:

- come monoterapia quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni
- in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete.

E' rimborsata dal SSN per l'uso, secondo i criteri previsti dal piano terapeutico cartaceo per la prescrizione dei GLP-1 analoghi elaborato da AIFA, in duplice e triplice terapia di associazione con farmaci ipoglicemizzanti orali (metformina, sulfaniluree, pioglitazone, gliflozine) e con insulina basale (duplice terapia o triplice terapia comprendente anche metformina).

Tenuto conto delle prove di efficacia e sicurezza disponibili, la CRF ha espresso parere favorevole all'inclusione di dulaglutide in PTR per tutte le indicazioni terapeutiche rimborsate SSN.

Analogamente agli altri GLP-1 analoghi, la prescrizione da parte dei Centri diabetologici dovrà avvenire attraverso il Piano terapeutico cartaceo AIFA.

## Bibliografia di riferimento

1. [Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci per il Diabete Regione Emilia-Romagna. Nuovi Farmaci Incretino-mimetici per la cura del Diabete. Linee guida terapeutiche n. 5. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, aprile 2013. Documento PTR n. 173 [http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/173\\_lg\\_diabete\\_incretino\\_mimetici.pdf/view](http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/173_lg_diabete_incretino_mimetici.pdf/view)
2. Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. American Diabetes Association. Diabetes Care 2021; 44 (Suppl 1): S1-S232.
3. La terapia del diabete mellito di tipo 2. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida il 26 luglio 2021.
4. Assessment report Trulicity<sup>®</sup> Procedure No. EMEA/H/C/002825/0000 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002825/WC500179473.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002825/WC500179473.pdf)
5. Assessment Report Trulicity<sup>®</sup>. Procedure No. EMEA/H/C/002825/X/0045. EMA/572529/2020, 17 September 2020 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trulicity-h-c-2825-x-0045-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trulicity-h-c-2825-x-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [accesso: settembre 2021]
6. Riassunto delle Caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso: settembre 2021]
7. [Wysham C 2014] Wysham C, Blevins T, Arakaki R et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). Diabetes Care 2014 ;37:2159–67.
8. [Nauck M 2014] Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE et al. (2014) Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). Diabetes Care 2014;37:2149–58.
9. [Dungan KM 2014] Dungan KM, Povedano ST, Forst TG et al. (2014) Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open label, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet 2014; 384:1349–57.
10. [Pozzilli et al. 2017] Pozzilli P et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017;19:1024-31.
11. [Ludvik B et al. 2018] Ludvik B et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 370-81.
12. [Frias JP et al. 2021] Frias JP et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). Diabetes Care 2021; 44:765-73.
13. [Gerstein HC et al. 2019] Gerstein HC et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394: 121-30.

## Allegato

**Tabella 1.** Tabella PICOT dei principali RCT del Programma AWARD descritti in questo documento

### In add-on a metformina e pioglitazone (triplice terapia)

Studio	N	Pazienti	Intervento	Controllo	Durata	Esito
<b>AWARD 1</b> RCT in doppio cieco di <b>superiorità vs P e non inferiorità vs EXE</b> (margine 0,4%) nel DT2 non controllato da dosi max di MTF e PIO)	978	Età >18 aa, BMI fra 23 e 45Kg/m <sup>2</sup> , <b>HbA1c</b> : fra 7% e 11% se in monoterapia; fra 7% e 10% se in terapia di associazione	Dulaglutide 0,75mg/sett (n=280)	Placebo (n=141)	52 sett. (esito 1° a 26 sett.)	<b>1°</b> variazione HbA1c dal baseline  <b>2°</b> Glicemia a digiuno (FSG); % di paz. a target HbA1c <7.0% or ≤ 6.5%; Peso
			Dulaglutide 1,5mg/sett (n= 279)	Exenatide IR 10 mcg BID (n=278)		
			<b>Terapia di fondo MTF e PIO</b> alle dosi max tollerate			

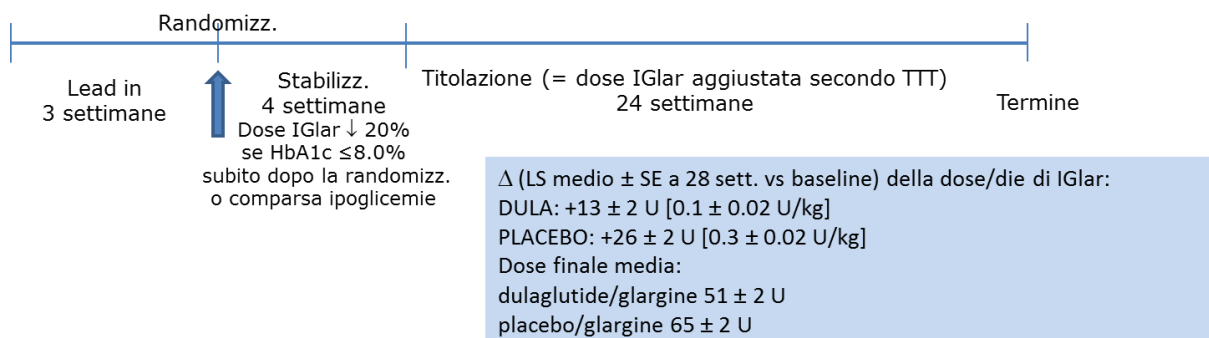
### In add-on a metformina (duplice terapia)

Studio	N	Pazienti	Intervento	Controllo	Durata	Esito
<b>AWARD 5*</b> RCT in doppio cieco, di <b>non inferiorità vs SITA</b> (margine 0,25%) nel DT2 non controllato da dieta + es. fisico o ipoglicemizzanti orali	1098	Età >18 aa, DT2 da almeno 6 mesi <b>HbA1c</b> : > 8% e ≤9,5%, in dieta+ es. fisico o ≥7% e ≤9,5% in monoterapia o terapia di associazione BMI da 23 a 40 Kg/m <sup>2</sup> peso stabile da almeno 3 mesi	Dulaglutide 0,75mg/sett (n=302)	Placebo (n=177)	104 sett. (esito 1° a <b>52 sett.</b> ; vs P a 26 sett.)	<b>1°</b> variazione HbA1c dal baseline  <b>2°</b> Glicemia a digiuno (FSG); % di paz. a target HbA1c <7.0% or ≤ 6.5%; Peso
			Dulaglutide 1,5mg/sett (n= 304)	Sitagliptin 100 mg/die (n=315)		
			<b>Terapia di fondo MTF</b> (1.500 mg/die)			
<b>AWARD 6</b> RCT in aperto, di <b>non inferiorità vs LI-RA</b> (margine 0,4%) in DT2 non controllato da dieta + es. fisico + MTF	599	Età >18 aa, BMI ≤ 45Kg/m <sup>2</sup> <b>HbA1c</b> : da 7% a 10% In terapia con MTF a dosi stabili di 1.500 mg/die da almeno 3 mesi	Dulaglutide 1,5mg/sett (n=299)	Liraglutide da 0,6 a <b>1,8 mg/die</b> (n=300)	32 sett (esito 1° a 26 sett)	
			<b>Terapia di fondo MTF</b> (2.000 mg/die)			

\* Il disegno dello studio prevedeva una fase di *dose finding* per selezionare 1 o 2 dosi di dulaglutide (nel range da 0,25 mg a 3 mg) che venivano valutate nella seconda parte del trial e che servivano per il programma di sviluppo del farmaco ( RCT di fase 3)

**In add-on a insulina glargine (duplice terapia) o a insulina glargine e metformina (triplice terapia)**

Studio	N	Pazienti	Intervento	Controllo	Durata	Esito valutato
<b>AWARD 9</b> in doppio cieco di <b>superiorità vs P nel DM2</b> non controllato da insulina basale con o senza MTF  Randomizz. 1:1	300	Età ≥18 aa, BMI ≤ 45 kg/m <sup>2</sup> (medio: 32,7), <b>HbA1c</b> : fra 7% e 10,5% (media: 8,4%); In trattam. con IGlara a dosi stabili [40.7 U e 36.6 U in DULA e P, rispettivam.] (± MTF ≥1.500 mg/die) da almeno 3 mesi	Dulaglutide 1,5mg/sett (n=150)  + insulina glargine (IGlar) titolata secondo l'algoritmo treat to target (TTT) ± MTF ≥1.500 mg/die (89,3% dei pz con DULA 87,3% dei pz con P assume MTF)	Placebo (n=150)	28 sett.	<b>1°</b> ΔHbA1c alla 28° settimana vs baseline  <b>2° (principali):</b> glicemia a digiuno (FSG); % pz a target (HbA1c <7.0% o ≤6,5%); Peso



**In add-on a SGLT2 inibitori (duplice terapia) o a SGLT2 inibitori e metformina (triplice terapia)**

Studio	N	Pazienti	Intervento	Controllo	Durata	Esito valutato
<b>AWARD 10</b> in doppio cieco di <b>superiorità vs P nel DM2</b> non controllato dalla terapia con SGLT2 i. ± MTF Randomizz. 1:1:1	424	Età ≥18 anni, HbA1c ≥7% e ≤9,5% (media: 8%) nonostante il trattamento da almeno 3 mesi con SGLT2 inibitori ± MTF (≥1,5g/die, fino alla dose max tollerata), BMI ≤45kg/m <sup>2</sup> (medio: 33 kg/m <sup>2</sup> )	Dulaglutide 1,5mg/sett (n=142)  Dulaglutide 0,75mg/sett (n=142)  + SGLT2 i. (nella maggior parte dei casi assunti da 3-6 mesi; i farmaci della classe più frequentemente assunti erano dapagliflozin ed empagliflozin entrambi alla posologia di 10mg/die ± MTF ≥1.500 mg/die (il 95% dei pazienti assumeva MTF)	Placebo (n=140)	24 sett.	<b>1°</b> ΔHbA1c alla 24° settimana vs baseline  <b>2° (principali):</b> glicemia a digiuno (FSG); % pz a target (HbA1c <7.0%); Peso

**Dosaggi da 3 e 4,5 mg alla settimana**

Studio	N	Pazienti	Intervento	Controllo	Durata	Esito valutato
<b>AWARD 11</b> in doppio cieco di <b>superiorità vs DULA 1,5mg/sett. nel DM2</b> non adeguatamente controllato dal trattamento con MTF da almeno 3 mesi Randomizz. 1:1:1	1.842	Età ≥18 anni, diagnosi di DM2 da ≥ 6 mesi (media: 7,6 anni), HbA1c ≥7,5% e ≤11% (media: 8,6%) nonostante il trattamento ≥3 mesi con MTF (≥1,5g/die) , BMI ≥25kg/m <sup>2</sup> (medio: 34,2 kg/m <sup>2</sup> ), naïve all'insulina ed ai GLP1-RA	Dulaglutide 3mg/sett (n=616)	Dulaglutide 1,5mg/sett (n=612)	52 sett.	<b>1°</b> ΔHbA1c alla 36° settimana vs baseline  <b>2° (principali):</b> glicemia a digiuno (FSG); % pz a target (HbA1c <7.0%); Peso
			Dulaglutide 4,5mg/sett (n=614)	+ MTF ≥1.500 mg/die		

**Tabella 2. Tabella PICOT dell'RCT REWIND su esiti cardiovascolari**

Studio	N	Pazienti	Intervento	Controllo	Durata	Esito valutato
<b>REWIND RCT in doppio cieco, di superiorità vs placebo</b> in pazienti adulti di età ≥ 50 anni, con DM 2 (durata media 10,5 anni) ad alto rischio CV* (prevenzione e primaria e secondaria) Randomizz. 1:1	9.901	Età ≥50 anni, HbA1c ≤9,5% (HbA1c media: 7,3-7,4%), in terapia stabile con ipoglicemizzanti (fino a 2 farmaci; MTF 81,2% dei pz, SU 46% , insulina 23,9%, DPP4 i. 5,7%, TZD 1,7%), BMI ≥23 kg/m <sup>2</sup> (medio: 32,3kg/m <sup>2</sup> , diagnosi di CVD o se età ≥60 anni presenza di ≥2 fattori di rischio per CVD	Dulaglutide 1,5mg/sett (n=4.949)	Placebo (n=4.952)	5,4 anni (mediana)	<b>1° (composito):</b> morte per cause CV o non note + IMA non fatale + stroke non fatale  <b>2°:</b> complicanze microvasc. (composito: retinopatia diabetica + nefropatia); ospedalizz. per angina instabile; singole componenti dell'esito 1°; mortalità; scompenso che ha richiesto l'ospedalizz. o una visita in urgenza con somministr. di terapia
			+ terapia per il diabete in corso			

\*per la definizione dei pazienti "ad alto rischio da includere nello studio sono stati utilizzati i seguenti criteri in funzione dell'età:

- pazienti con **età ≥50 anni con CVD** (es. IM pregresso, ictus ischemico, rivascolarizzazione, ricovero per angina instabile, evidenza all'imaging di ischemia miocardica)
- pazienti con **età ≥55 anni** con ischemia miocardica, stenosi coronarica, carotidea o di un'arteria dell'arto inferiore >50%, ipertrofia del ventricolo sinistro, eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o albuminuria
- pazienti con **età ≥60 anni** con ≥2 fattori di rischio tra: consumo di tabacco, dislipidemia, ipertensione, obesità addominale

**Tabella 2. Principali risultati degli studi AWARD**

<i>in add-on a MTF+PIO</i>	AWARD 1 [Wysham C 2014]			
	D QW		Placebo	EXE 10 mg BID
	0,75 mg	1,5 mg		
<b>Esito 1°</b>	a 26 settimane			
$\Delta$ HbA1c vs baseline(%)	-1,30 ± 0,06	-1,51 ± 0,06	-0,46 ± 0,08	-0,99 ± 0,06
$\Delta$ D QW vs PLACEBO (%) [95% CI]	<b>-0,84</b> [-1,1, -0,67]	<b>-1,5</b> [-1,22, -0,88]		
$\Delta$ D QW vs EXE (%) [95% CI] (marginale non inf. 0,4%)	<b>-0,31</b> [-0,44, -0,18]	<b>-0,52</b> [-0,66, -0,39]		
<b>Esiti 2°</b>	a 26 settimane			
FPG [mg/dl]	<b>-34 ± 2</b>	<b>-43 ± 2</b>	-5 ± 3	-24 ± 2
% pz che raggiungono un target di HbA1c <7%	<b>65,8%</b>	<b>78,2%</b>	42,9%	52,3%
% pz che raggiungono un target di HbA1c ≤6,5%	<b>53,2%</b>	<b>62,7%</b>	24,4%	38,0%
$\Delta$ medio peso vs baseline (kg)	0,20 ± 0,29	<b>-1.30 ± 0,29</b> vs P	1,24 ± 0,37	<b>-1,07 ± 0,29</b> vs P

Popolazione valutata:

**AWARD 1:** ITT = 978 paz. randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose di dulaglutide per almeno 26 settimane

<i>in add-on MTF (1,5g-2g/die)</i>	AWARD 5 [Nauck M 2014]			AWARD 6 [Dungan KM 2014]	
	D QW		SITA QD 100 mg	D QW	LIRA QD
	0,75 mg	1,5 mg		1,5 mg	1,8 mg/die
<b>Esito 1°</b>	a 52 settimane			a 26 settimane	
$\Delta$ HbA1c vs baseline (%)	-0,87 ± 0,6%	-1,10 ± 0,6%	-0,39 ± 0,6%	-1,47 ± 0,05	-1,40 ± 0,05
$\Delta$ D QW vs SITA/LIRA QD (%) [95% CI] marginale non inf. 0,25% (A5) marginale non inf. 0,40% (A6)	<b>-0,47</b> [-0,63 -0,31]	<b>-0,71</b> [-0,87 -0,55]	---	<b>-0,06</b> [-0,19, + 0,07]	
<b>Esiti 2°</b>	a 52 settimane			a 26 settimane	
FPG [mg/dl]	<b>-29,34 ± 2,3</b>	<b>-42,84 ± 2,3</b>	-16,20 ± 2,3	NS	
% pz che raggiungono un target di HbA1c <7%	<b>48,8%</b>	<b>57,6%</b>	33,0%	68,3%	67,9%
% pz che raggiungono un target di HbA1c ≤6,5%	<b>29,0%</b>	<b>41,7%</b>	19,2%	54,6%	50,9%
$\Delta$ medio peso vs baseline (kg)	<b>-2,60 ± 0,2</b>	<b>-3,03 ± 0,2</b>	-1,53 ± 0,2	-2,9	-3,6
				<b>+0,71 [0,17-1,26]</b>	

Popolazioni valutate:

**AWARD 5:** ITT = 1.089 paz. randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose di dulaglutide per almeno 52 settimane

**AWARD 6:** ITT= 599 paz. randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose di dulaglutide per almeno 26 settimane

In **neretto** i risultati statisticamente significativi: **NS**= non statisticamente significativo



In add on ad insulina glargine ± MTF	AWARD 9 [Pozzilli et al. 2017]	
	D QW 1,5 mg/IGlar N = 150	Placebo/IGlar N = 150
<b>Esito 1°</b>	<b>ΔHbA1c vs baseline (a 28 sett.)</b>	
ITT (LS medio ± SE)	-1,44 ± 0,09%	-0,67 ± 0,09%
Δ D QW/IGlar vs PLACEBO/IGlar [95% CI]	<b>-0,77% [95% CI da -0,97 a -0,56]</b>	
<b>Esiti 2°</b>	<b>a 28 settimane</b>	
% pz che raggiungono un target di HbA1c <7%	66,7%	33,3%
% pz che raggiungono un target di HbA1c ≤6,5%	50,0%	16,7%
Δ medio peso (kg) vs baseline (LS medio ± SE)	-1,91 ± 0,30	0,50 ± 0,30
	<b>-2,41 ± 0,39 [95% CI da -3,19 a -1,64]</b>	

in add-on a SGLT2 i. ± MTF	AWARD 10 [Ludvik B et al. 2018]		
	D QW		Placebo
	0,75 mg	1,5 mg	
<b>Esito 1°</b>	a 24 settimane		
ΔHbA1c vs baseline(%)	-1,21	-1,34	-0,54
Δ D QW vs PLACEBO (%) [95% CI]	<b>-0,66</b> <b>[-0,84, -0,49]</b>	<b>-0,79</b> <b>[-0,97, -0,61]</b>	
<b>Esiti 2°</b>	a 24 settimane		
% pz che raggiungono un target di HbA1c <7%	<b>60%</b>	<b>71%</b>	32%
Δmedio peso vs baseline (kg)	-2,6	-3,1	-2,1
Δ D QW vs PLACEBO (kg) [95% CI]	-0,5 kg [-1,3, +0,4] NS	<b>-0,9</b> <b>[-1,8, -0,1]</b>	
Δ FSG vs baseline (mg/dl)	-26,5	-31,6	-6,9
Δ D QW vs PLACEBO (mg/dl) [95% CI]**	-19,6 [-25,7, -13,5]	<b>-24,7mg/dl</b> <b>[-30,8,-18,6]</b>	

In neretto i risultati statisticamente significativi: NS= non statisticamente significativo

\*\*in base alla valutazione gerarchica degli esiti secondari, poiché la superiorità sul peso di DULA 0,75 mg QW non è stata dimostrata non è stata testata la superiorità rispetto alla variazione dell'FSG

**Tabella 3. Principali risultati dello studio REWIND**

	Dulaglutide (n=4949)		Placebo (n=4952)		Hazard ratio (95% CI)	p value
	Number of patients (%)	Incidence rate (number of events per 100 person-years)	Number of patients (%)	Incidence rate (number of events per 100 person-years)		
Primary composite outcome	594 (12.0%)	2.35	663 (13.4%)	2.66	0.88 (0.79-0.99)*	0.026
Myocardial infarction	223 (4.5%)	0.87	231 (4.7%)	0.91	0.96 (0.79-1.15)	0.63
Non-fatal myocardial infarction	205 (4.1%)	0.80	212 (4.3%)	0.84	0.96 (0.79-1.16)	0.65
Fatal myocardial infarction	26 (0.5%)	0.10	20 (0.4%)	0.08	1.29 (0.72-2.30)	0.40
Stroke	158 (3.2%)	0.61	205 (4.1%)	0.81	0.76 (0.62-0.94)	0.010
Non-fatal stroke	135 (2.7%)	0.52	175 (3.5%)	0.69	0.76 (0.61-0.95)	0.017
Fatal stroke	26 (0.5%)	0.10	33 (0.7%)	0.13	0.78 (0.47-1.30)	0.34
Cardiovascular death†	317 (6.4%)	1.22	346 (7.0%)	1.34	0.91 (0.78-1.06)	0.21
Non-cardiovascular death	219 (4.4%)	0.84	246 (5.0%)	0.95	0.88 (0.73-1.06)	0.18
All-cause death	536 (10.8%)	2.06	592 (12.0%)	2.29	0.90 (0.80-1.01)	0.067
Hospital admission for heart failure or urgent visit	213 (4.3%)	0.83	226 (4.6%)	0.89	0.93 (0.77-1.12)	0.46
Hospital admission for unstable angina	88 (1.8%)	0.34	77 (1.6%)	0.30	1.14 (0.84-1.54)	0.41
Composite microvascular outcome (eye or renal outcome)	910 (18.4%)	3.76	1019 (20.6%)	4.31	0.87 (0.79-0.95)	0.0020
Eye outcome‡	95 (1.9%)	0.37	76 (1.5%)	0.30	1.24 (0.92-1.68)	0.16
Renal outcome§	848 (17.1%)	3.47	970 (19.6%)	4.07	0.85 (0.77-0.93)	0.0004

All hazard ratios (HRs) were estimated with Cox proportional hazards models and p values are two-sided. \* After accounting for  $\alpha=0.009$  spent on the primary outcome for the interim analysis, the  $\alpha$  for the final analysis is 0.0467, and the HR is 0.88 (95.33% CI 0.79-0.99). †Includes deaths of unknown cause. ‡Photocoagulation, anti-vascular endothelial growth factor therapy, or vitrectomy. §New macroalbuminuria, a sustained decline in estimated glomerular filtration rate of 30% or more from baseline, or chronic renal replacement therapy.

La Tabella 3 è tratta dal report dello studio REWIND (Gerstein HC et al. Lancet 2019)