

Scheda di valutazione del farmaco



Dulaglutide

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

Doc PTR n. 279

*Aggiornamento Febbraio 2018
Recepito con determina n. 4081 del 26/03/2018*

Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

Dulaglutide

Indicazioni registrate	Trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in: Monoterapia Quando dieta ed esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo glicemico in pazienti per i quali l'utilizzo di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni. Terapia di associazione In combinazione con altri medicinali ipoglicemizzanti compresa l'insulina, quando questi, in associazione a dieta ed esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico
Posologia	<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.
ATC	A10BX14
Classe di rimborsabilità e regime di fornitura	A, Ricetta Ripetibile Limitativa (RRL), PHT Piano terapeutico AIFA cartaceo
Procedura registrazione	Centralizzata EMA (novembre 2014)
Confezioni disponibili e prezzo	4 penne preriempite da 0,75 mg/0,5 ml : 97,89 € 4 penne preriempite da 1,5 mg/0,5ml : 97,89 € 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, inclusa la terapia di associazione con insulina, recentemente negoziata. Analogamente agli altri GLP-1 analoghi, l'uso del farmaco dovrà avvenire in accordo con le raccomandazioni riportate nel Documento PTR n. 173, aggiornamento di maggio 2016 e la prescrizione attraverso il Piano terapeutico (Documento PTR n. 230) aggiornato. L'erogazione è riservata alla distribuzione diretta.

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.¹

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 2018,² NICE 2015³] la scelta dell'approccio farmacologico deve tenere conto dei livelli iniziali di HbA1c e del target che ci si prefigge di raggiungere. Il farmaco di prima scelta per la monoterapia nel trattamento del DM2 neo diagnosticato è la metformina.

Quando la monoterapia con metformina, in aggiunta a modifiche degli stili di vita, non consente di raggiungere o mantenere un adeguato target di HbA1c, le LG sono concordi nel raccomandare 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 da: sulfaniluree, glitazoni, glinidi, acarbosio, dalle incretine (GLP-1 analoghi e DPP-4 inibitori), dalle gliflozine o dall'insulina.

Sia insulina che GLP-1 analoghi devono essere somministrati per via sottocutanea.

Sia le LG NICE (Algoritmo aggiornamento 2017) che le LG ADA 2018 raccomandano che la scelta del/dei farmaci da associare a MTF tenga conto delle caratteristiche (stile di vita, obesità, ..., rischio cardiovascolare, eventuali comorbidità) e delle preferenze del paziente.

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).⁴ 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 circolo⁴. Appartengono alla classe dei GLP-1 exenatide, liraglutide e lixisenatide tutti già presenti in PTR.

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 modificato 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 immunomediata⁴. 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 una volta a settimana.

Dopo la somministrazione sottocutanea 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 in monoterapia è di 0,75 mg/settimana (QW) per via sottocutanea e nella terapia di associazione di 1,5 mg QW.

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

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 terminale⁵.

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 pubblicato recentemente, ha valutato l'uso di dulaglutide in add on ad un regime contenente insulina glargine come insulina basale.

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 giorno⁶.

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 $\leq 6,5\%$ 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 farmaco⁷.

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)⁸ [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 $\leq 6,5\%$ 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,-0,18] e -0,52% [-0,66, -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, -0,31] e -0,71% IC95% -0,87, -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 significativamente 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 - 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.⁹ 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 $\leq 6,5\%$ 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 $\leq 6,5\%$ (esiti secondari): per entrambi gli esiti dulaglutide è risultata superiore al placebo. La per-

centuale 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).

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.

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 risul-

In coerenza con quanto già osservato, anche nello studio AWARD9 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; tuttavia è da considerare che gli studi hanno avuto una durata relativamente breve e hanno arruolato una popolazione giovane di pazienti, pertanto mancano informazioni a lungo termine sul suo profilo di sicurezza

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

Il costo di un anno di terapia con dulaglutide 1,5mg QW è di 1.197 € circa a cui va aggiunto il costo degli altri ipoglicemizzanti e/o della insulina utilizzati in associazione.

tata 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 AWARD1); entrambe le dosi hanno determinato una riduzione del peso significativamente maggiore rispetto a sitagliptin (differenza > 1 kg, studio AWARD5) e inferiore rispetto a quanto ottenuto con liraglutide (-0,7 kg, studio AWARD6).

Nello studio in cui è stata somministrata, alla dose di 1,5 mg QW in add on ad insu-

lina glargine (AWARD9) 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.

te.

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 nel trattamento del DM2:

- in combinazione con altri farmaci ipoglicemizzanti, inclusa insulina in assenza di un adeguato controllo glicemico con questi farmaci;
- in monoterapia quando l'uso di MTF è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni,

E' rimborsata dal SSN per l'uso, secondo i criteri previsti dal piano terapeutico cartaceo per la prescrizione delle incretine elaborato da AIFA, in duplice e triplice terapia di associazione con farmaci ipoglicemizzanti orali (metformina, sulfaniluree, pioglitazone) e con insulina basale (duplice terapia o triplice terapia comprendente anche metformina), indicazione quest'ultima recentemente negoziata (G.U. n. 6 del 09 gennaio 2018).

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.

L'uso del farmaco si colloca nel contesto individuato dalle raccomandazioni riportate nel documento "Linee guida terapeutiche n. 5: Nuovi farmaci per la cura del diabete, con particolare riferimento a incretino-mimetici (DPP-4 e GLP-1 a.) e gliflozine (SGLT-2 i.)" (Documento PTR n. 173, aggiornamento di maggio 2016). Analogamente agli altri GLP-1 analoghi, la prescrizione dovrà avvenire attraverso il Piano terapeutico regionale elaborato a partire da quello definito da AIFA (Documento PTR n. 230, aggiornamento di febbraio 2018). La erogazione è riservata alla distribuzione diretta.

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/elabora-ti/173_lg_diabete_incretino_mimetici.pdf/view
2. Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. American Diabetes Association. Diabetes Care 2018; 41 (Suppl 1): S1-S159.
3. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE guideline NG28 (dicembre 2015, last update: maggio 2017). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [accesso: febbraio 2018]
4. Assessment report Trulicity® 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
5. Trulicity® Riassunto delle Caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso: febbraio 2018]
6. [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.
7. [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.
8. [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.
9. [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.

Allegato

Tabella 1. Tabella PICOT degli RCT Programma AWARD

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

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

In add-on a metformina (duplice terapia)

Studio	N	Pazienti	Intervento	Controllo	Durata	Esito
AWARD 5* RCT in dop- pio cieco, di non inferiori- tà vs SITA (margine 0,25%) nel DT2 non controllato da dieta + es. fisico o ipoglicemiz- zanti orali	109 8	Età >18 aa, DT2 da almeno 6 mesi HbA1c : > 8% e ≤9,5%, in dieta+ es. fisico o ≥7% e ≤9,5% in monote- rapia o terapia di associazione BMI da 23 a 40 Kg/m ² peso stabile da almeno 3 mesi	Dulaglutide 0,75mg/sett (n=302)	Placebo (n=177)	104 sett. (esito 1° a 52 sett; vs P a 26 sett.)	1° varia- zione HbA1c dal base- line 2° Glice- mia 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)		
			Terapia di fondo MTF (1.500 mg/die)			
AWARD 6 RCT in aper- to, di non inferiorità vs LIRA (margine 0,4%) in DT2 non controllato da dieta + es. fisico + MTF	599	Età >18 aa, BMI ≤ 45Kg/m ² HbA1c : 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 1,8 mg/die (n=300)	32 sett (esito 1° a 26 sett)	
			Terapia di fondo MTF (2.000 mg/die)			
			*Il disegno dello studio prevedeva una fase di <i>dose finding</i> per selezionare 1 o 2 dosi di dulaglutide (nel range da 0,25 mg			

*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
AWARD 9 in doppio cieco di superiorità vs P nel DM2 non controllato da insulina basale con o senza MTF Randomizz. 1:1	300	Età ≥18 aa, BMI ≤ 45 kg/m ² (medio: 32,7), HbA1c : fra 7% e 10,5% (media: 8,4%); In trattam. con IGlur a dosi stabili [40.7 U e 36.6 U in DULA e P, rispettivamente.] (± 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.	1° ΔHbA1c alla 28° settimana vs baseline 2° (principali): glicemia a digiuno (FSG); % pz a target (HbA1c <7.0% o ≤6,5%); Peso

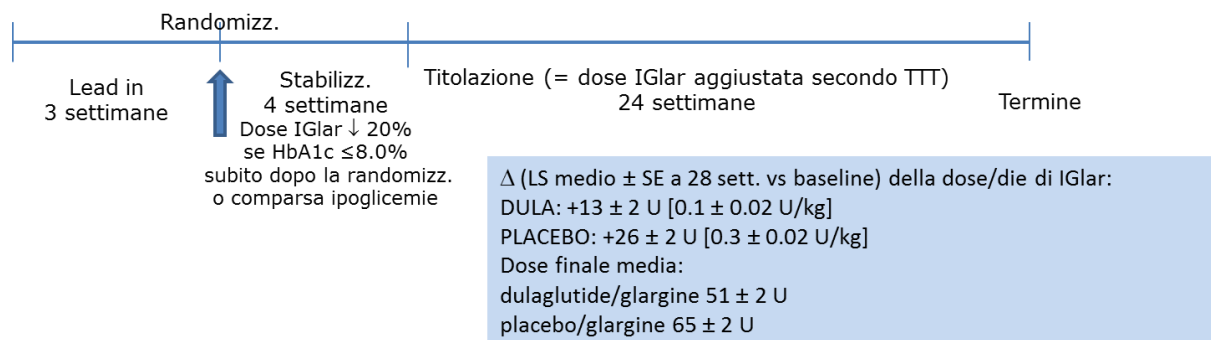


Tabella 2. Principali risultati degli studi AWARD

in add-on a MTF+PIO	AWARD 1 [Wysham C 2014]			
	D QW		Placebo	EXE 10 mg BID
	0,75 mg	1,5 mg		
Esito 1°	a 26 settimane			
ΔHbA1c vs baseline(%)	-1,30 ± 0,06	-1,51 ± 0,06	-0,46 ± 0,08	-0,99 ±0,06
Δ D QW vs PLACEBO (%) [95% CI]	-0,84 [-1,1, -0,67]	-1,5 [-1,22, -0,88]		
Δ D QW vs EXE (%) [95% CI] (margine non inf. 0,4%)	-0,31 [-0,44, -0,18]	-0,52 [-0,66, -0,39]		
Esiti 2°	a 26 settimane			
FPG [mg/dl]	-34 ± 2	-43 ± 2	-5 ± 3	-24 ± 2
% pz che raggiungono un target di HbA1c <7%	65,8%	78,2%	42,9%,	52,3%
% pz che raggiungono un target di HbA1c ≤6,5%	53,2%	62,7%	24,4%	38,0%
Δmedio peso vs baseline (kg)	0,20 ± 0,29	-1.30 ± 0,29 vs P	1,24 ± 0,37	-1,07 ± 0,29 vs P

Popolazione valutata:

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

	AWARD 5 [Nauck M 2014]			AWARD 6 [Dungan KM 2014]	
in add-on MTF (1,5g-2g/die)	D QW		SITA QD 100 mg	D QW	LIRA QD
	0,75 mg	1,5 mg		1,5 mg	1,8 mg/die
Esito 1°	a 52 settimane			a 26 settimane	
ΔHbA1c vs baseline (%)	-0,87 ±0,6%	-1,10 ±0,6%	-0,39 ±0,6%	-1,47 ± 0,05	-1,40 ± 0,05
Δ D QW vs SITA/LIRA QD (%) [95% CI] margine non inf. 0,25% (A5) margine non inf. 0,40% (A6)	-0,47 [-0,63 -0,31]	-0,71 [-0,87 -0,55]	---	-0,06 [-0,19, + 0,07]	
Esiti 2°	a 52 settimane			a 26 settimane	
FPG [mg/dl]	-29,34 ±2,3	-42,84 ±2,3	-16,20 ±2,3	NS	
% pz che raggiungono un tar- get di HbA1c <7%	48,8%,	57,6%,	33,0%,	68,3%,	67,9%,
% pz che raggiungono un tar- get di HbA1c ≤6,5%	29,0%	41,7%	19,2%	54,6%	50,9%
Δmedio peso vs baseline (kg)	-2,60 ±0,2	-3,03 ± 0,2	-1,53 ±0,2	-2,9	-3,6
				+0,71 [0,17-1,26]	

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 ± metformina	AWARD 9	
	D QW 1,5 mg/IGlar N = 150	Placebo/IGlar N = 150
Esito 1°	ΔHbA1c vs baseline (a 28 sett.)	
ITT (LS medio ± SE)	-1,44 ± 0,09%	-0,67 ± 0,09%
Δ D QW/IGlar vs PLACEBO/IGlar [95% CI]	-0,77% [95% CI da -0,97 a -0,56]	
Esiti 2°	a 28 settimane	
% 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
	-2,41 ± 0,39 [95% CI da -3,19 a -1,64]	