

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 juin 2017

dulaglutide

TRULICITY 0,75 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

Boite de 4 stylos pré-remplis (CIP : 34009 300 037 3 2)

TRULICITY 1,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

Boite de 4 stylos pré-remplis (CIP : 34009 300 037 6 3)

Laboratoire LILLY FRANCE

Code ATC	A10BX14 ((Autres antidiabétiques, hors insuline)
Motif de l'examen	Information du laboratoire sur une modification significative des données sur lesquelles a été fondée l'inscription selon l'article R.163-12 du Code de la sécurité sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (centralisée) : 21 novembre 2014 Date du rectificatif concerné : 12 décembre 2016
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Conditions actuelles de prise en charge	<input checked="" type="checkbox"/> Sécurité Sociale : taux 65% <input checked="" type="checkbox"/> Collectivités

02 CONTEXTE

L'article R.163-12 du Code de la Sécurité Sociale prévoit que : « *Lorsqu'une modification significative intervient dans les données sur lesquelles a été fondée l'inscription sur les listes ou l'une des listes prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code et à l'article L.5123-2 du code de la santé publique, notamment une extension des indications thérapeutiques, ou dans les données qui ont été prises en compte dans la fixation du prix du médicament, l'entreprise qui exploite le médicament est tenue d'en faire part au ministre chargé de la sécurité sociale et à la Haute Autorité de santé ; celui-ci en informe le ministre chargé de la santé et le comité économique des produits de santé. A cette occasion, les conditions d'inscription peuvent être modifiées à l'initiative des ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé ou à la demande de l'entreprise qui exploite le médicament, après avis de la commission mentionnée à l'article R. 163-15 [...]* ».

A ce titre, les laboratoires LILLY ont informé la Commission de la modification de l'AMM pour les spécialités TRULICITY concernant une nouvelle indication : « en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant ».

Indication reposant sur les résultats de l'étude AWARD 8 (en association avec un sulfamide hypoglycémiant versus placebo sur une durée de 24 semaines).

Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription de TRULICITY dans cette indication.

Pour rappel, la Commission de Transparence en date du 29 avril 2015 a estimé que le service médical rendu (SMR) de TRULICITY est :

- insuffisant en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline
- important en bithérapie avec la metformine et en trithérapie avec la metformine et l'insuline ou avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

La Commission a estimé que TRULICITY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en association avec d'autres hypoglycémiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Le laboratoire a également informé la Commission de modifications portant sur les rubriques 4.8 « Effets indésirables » et 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » intégrant les résultats de l'étude AWARD 9 (en association avec l'insuline basale titrée, avec ou sans metformine versus placebo sur une durée de 28 semaines) (cf. annexe) qui ne sont pas de nature à modifier sa précédente évaluation.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription des spécialités TRULICITY dans cette indication et rappelle que de ce fait ces spécialités ne sont pas remboursables et agréées aux collectivités dans l'indication : « en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant ».

La Commission prend acte des modifications du RCP portant sur les rubriques 4.8 « Effets indésirables » et 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » qui ne sont pas de nature à modifier sa précédente évaluation.

04 ANNEXE 1 : TABLEAU FACE-FACE TRULICITY

Trulicity® 0,75 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
Trulicity® 1,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
AMM : 21/11/2014

Rubriques modifiées du RCP	Libellé de l'AMM au 24/09/2015 <ul style="list-style-type: none"> • Variation : EMEA/H/C/002825/II/0006/G <ul style="list-style-type: none"> • Avis CHMP : 24/09/2015 • Décision CE : 15/09/2016 (« Yearly Update ») 	Modifications impactant les rubriques 4 à 8 du RCP introduites depuis le 24/09/2015 <ul style="list-style-type: none"> • Variations : EMEA/H/C/002825/II/0012 et EMEA/H/C/002825/II/0013 <ul style="list-style-type: none"> • Avis CHMP : 13/10/2016 • Décision CE : 12/12/2016
Rubrique 4	4. DONNÉES CLINIQUES	4. DONNÉES <u>INFORMATIONS</u> CLINIQUES
Rubrique 4.2	4.2 Posologie et mode d'administration [...] <p><i>En association</i></p> <p>La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine.</p> <p>Pour les populations potentiellement vulnérables, tels que les patients de 75 ans et plus, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale.</p> <p>Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline prandiale, une diminution de la dose de</p>	4.2 Posologie et mode d'administration [...] <p><i>En association</i></p> <p>La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine.</p> <p>Pour les populations potentiellement vulnérables, <u>telles</u> que les patients de 75 ans et plus, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale.</p> <p>Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline prandiale, une diminution de la dose de</p>

	<p>sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8).</p> <p>L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'auto-surveillance de la glycémie. Une auto-surveillance peut être nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline prandiale.</p> <p><i>Patients âgés</i></p> <p>Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). En revanche, l'expérience thérapeutique chez les patients de 75 ans et plus étant très limitée (voir rubrique 5.1), la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale chez ces patients.</p> <p>[...]</p>	<p>sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8).</p> <p>L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'auto-surveillance de la glycémie. Une auto-surveillance peut être nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline prandiale.</p> <p><i>Patients âgés</i></p> <p>Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). En revanche, l'expérience thérapeutique chez les patients de 75 ans et plus étant est très limitée (voir rubrique 5.1), et la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale chez ces patients.</p> <p>[...]</p>
Rubrique 4.6	<p>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>[...]</p> <p><u>Fertilité</u></p> <p>L'effet du dulaglutide sur la fertilité chez l'Homme est inconnu. Chez le rat, aucun effet direct sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé après un traitement par dulaglutide (voir rubrique 5.3).</p>	<p>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>[...]</p> <p><u>Fertilité</u></p> <p>L'effet du dulaglutide sur la fertilité chez l'Homme est inconnu. Chez le rat, aucun effet direct sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé après un traitement par dulaglutide (voir rubrique 5.3).</p>
Rubrique 4.7	<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Trulicity n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés des précautions à prendre pour éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines lorsque Trulicity est utilisé en</p>	<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Trulicity n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés des précautions à prendre pour éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines lorsque Trulicity est utilisé en</p>

	association avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline prandiale (voir rubrique 4.4).	association avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline prandiale (voir rubrique 4.4).
Rubrique 4.8	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><u>Résumé du profil de sécurité</u></p> <p>Dans les études de phases II et III réalisées, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémiants. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire.</p> <p><u>Liste tabulée des effets indésirables</u></p> <p>Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir des évaluations pendant toute la durée des études cliniques de phase II et de phase III. Ils sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; très rare : $< 1/10\ 000$ et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence.</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><u>Résumé du profil de sécurité</u></p> <p>Dans les études d'enregistrement terminées de phases II et III réalisées, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémiants. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire.</p> <p><u>Liste tabulée des effets indésirables</u></p> <p>Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir des évaluations pendant toute la durée des études cliniques de phase II et de phase III. Ils sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; très rare : $< 1/10\ 000$ et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence.</p>

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables du dulaglutide

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie* (en cas d'utilisation concomitante avec de l'insuline prandiale, de la metformine [†] ou de la metformine plus glimépiride)	Hypoglycémie* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone)		
Affections gastro-intestinales	Nausée, diarrhée, vomissement [†] , douleur abdominale [†]	Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation		Pancréatite aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Réactions au site d'injection	
Investigations		Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1 ^{er} degré		

* Hypoglycémie symptomatique documentée et glycémie ≤ 3,9 mmol/l

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables du dulaglutide

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie* (en cas d' <u>association</u> <u>utilisée</u> <u>concomitante</u> avec de l'insuline <u>prandiale, du glimépiride</u> , de la metformine [†] ou de la metformine plus glimépiride)	Hypoglycémie* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone)		
Affections gastro-intestinales	Nausée, diarrhée, vomissement [†] , douleur abdominale [†]	Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation		Pancréatite aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Réactions au site d'injection	
Investigations		Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1 ^{er} degré		

* Hypoglycémie symptomatique documentée et avec une glycémie ≤ 3,9 mmol/l

† Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur.

Description de certains effets indésirables

Hypoglycémie

Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % et 10,9 % ; les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté.

Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisée en association avec un sulfamide hypoglycémiant (plus metformine) ont été de 39,0 % et de 40,3 % ; les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie sévère a été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an.

† Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur.

Description de certains effets indésirables

Hypoglycémie

~~Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en~~ association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % ~~à~~ 10,9 %, ~~et~~ ; les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté.

Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisée en association avec un sulfamide hypoglycémiant ~~et de la (plus~~ metformine) ont été de 39,0 % et de 40,3 %, ~~et~~ ; les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. ~~Les~~ incidences des épisodes d'hypoglycémie sévère ~~a~~ ont été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an respectivement, pour chaque dose. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide utilisé à la dose de 1,5 mg avec un sulfamide hypoglycémiant seul a été de 11,3 % ; le taux a été de 0,90 événement/patient/an, et il n'y a pas eu d'épisodes d'hypoglycémie sévère.

L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide à la dose de 1,5 mg utilisé en association avec de l'insuline glargine a été de 35,3 % et le taux a été de 3,38 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 0,7 % et le taux a été de 0,01 événement/patient/an.

	<p>Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide utilisé en association avec de l'insuline prandiale aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg ; les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an.</p> <p>[...]</p> <p><i>Augmentation de la fréquence cardiaque</i></p> <p>De légères augmentations de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg.</p> <p><i>Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR</i></p> <p>De légères augmentations de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg.</p> <p>[...]</p>	<p>Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide <u>aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg</u>, utilisé en association avec de l'insuline prandiale, <u>aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg et</u>; les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an.</p> <p>[...]</p> <p><i>Augmentation de la fréquence cardiaque</i></p> <p>De légères augmentations <u>moyennes</u> de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg.</p> <p><i>Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR</i></p> <p>De légères augmentations <u>moyennes</u> de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg.</p> <p>[...]</p>
<p>Rubrique 5.1</p>	<p>5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le traitement du diabète, autres médicaments hypoglycémians, à l'exclusion des insulines.</p>	<p>5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique Médicaments utilisés dans le traitement du diabète, autres médicaments hypoglycémians, à l'exclusion des insulines.</p>

<p>Code ATC : A10BX14</p> <p>[...]</p> <p><u>Efficacité et sécurité clinique</u></p> <p><i>Contrôle glycémique</i></p> <p>La sécurité et l'efficacité du dulaglutide ont été étudiées lors de six études contrôlées et randomisées de phase III incluant 5 171 patients atteints de diabète de type 2. Parmi eux, 958 patients avaient 65 ans et plus, et parmi ces patients 93 avaient 75 ans et plus. Ces études ont inclus 3 136 patients traités par dulaglutide, dont 1 719 traités par Trulicity 1,5 mg une fois par semaine et 1 417 traités par Trulicity 0,75 mg une fois par semaine. Dans toutes les études, le dulaglutide a entraîné des améliorations cliniquement significatives du contrôle glycémique, mesurées par le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c).</p> <p><i>Monothérapie</i></p> <p>Le dulaglutide a été étudié dans une étude d'une durée de 52 semaines en monothérapie versus comparateur actif, le comparateur étant la metformine. Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg ont été supérieurs à la metformine (1 500-2 000 mg/jour) dans la réduction de l'HbA1c ; la proportion de patients aux taux cibles d'HbA1c < 7,0 % et ≤ 6,5 % avec Trulicity 1,5 mg et Trulicity 0,75 mg était significativement plus élevée qu'avec la metformine au bout de 26 semaines.</p> <p>Tableau 2 : Résultats d'une étude contrôlée de 52 semaines en monothérapie versus comparateur actif, comparant deux dosages de Trulicity à la metformine</p>	<p>Code ATC : A10BX14</p> <p>[...]</p> <p><u>Efficacité et sécurité cliniques</u></p> <p><i>Contrôle glycémique</i></p> <p>La sécurité et l'efficacité du dulaglutide ont été étudiées lors de<u>six huit</u> études contrôlées et randomisées de phase III incluant 5 171<u>5 171</u> 770 patients atteints de diabète de type 2. Parmi eux, 958<u>958</u>-1 139<u>1 139</u> patients avaient 65 ans et plus, et parmi ces patients, dont 93<u>93</u>-115<u>115</u> avaient 75 ans et plus. Ces études ont inclus 3 136<u>3 136</u> 525 patients traités par dulaglutide, dont 1 719<u>1 719</u> 108 traités par Trulicity 1,5 mg une fois par semaine et 1 417 traités par Trulicity 0,75 mg une fois par semaine. Dans toutes les études, le dulaglutide a entraîné des améliorations cliniquement significatives du contrôle glycémique, mesurées par le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c).</p> <p><i>Monothérapie</i></p> <p>Le dulaglutide a été étudié dans une étude d'une durée de 52 semaines en monothérapie <i>versus</i> comparateur actif, le comparateur étant la metformine. Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg ont été supérieurs à la metformine (1 500-2 000 mg/jour) dans la réduction de l'HbA1c ; la proportion de patients aux taux cibles d'HbA1c < 7,0 % et ≤ 6,5 % avec Trulicity 1,5 mg et Trulicity 0,75 mg était significativement plus élevée qu'avec la metformine au bout de 26 semaines.</p> <p>Tableau 2 : Résultats d'une étude contrôlée de 52 semaines en monothérapie <i>versus</i> comparateur actif, comparant deux dosages de Trulicity à la metformine</p>
--	--

	HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
			<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)		
26 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46,0 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40,0 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformine 1 500-2 000 mg/jour (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=269)	7,63	-0,70 ^{††}	60,0 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1,00	-1,09 [#]
Metformine 1 500-2 000 mg/jour (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† p value unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la non-infériorité

†† p value unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparée à la metformine, évaluée seulement pour l'HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe metformine

	HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
			<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)		
26 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=269)	7,63	-0,78 ^{††}	61,5 [#]	46,0 ^{##}	-1,61	-2,29
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=270)	7,58	-0,71 ^{††}	62,6 [#]	40,0 [#]	-1,46	-1,36 [#]
Metformine 1-500-2 000 mg/jour (n=268)	7,60	-0,56	53,6	29,8	-1,34	-2,22
52 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=269)	7,63	-0,70 ^{††}	60,0 [#]	42,3 ^{##}	-1,56 [#]	-1,93
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=270)	7,58	-0,55 [†]	53,2	34,7	-1,00	-1,09 [#]
Metformine 1-500-2 000 mg/jour (n=268)	7,60	-0,51	48,3	28,3	-1,15	-2,20

† p value valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la non-infériorité

†† p value valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparée à la metformine, évaluée seulement pour l'HbA1c

p < 0,05, ## p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe metformine

Les taux d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentés avec Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg et avec de la metformine ont été respectivement de 0,62, 0,15 et 0,09 épisode/patient/an. Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été observé.

En association avec la metformine

La sécurité et l'efficacité du dulaglutide ont été étudiées dans une étude contrôlée contre placebo et avec comparateur actif (sitagliptine 100 mg, une fois par jour) d'une durée de 104 semaines, en association avec la metformine. Le traitement par Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg a entraîné une réduction de l'HbA1c supérieure par rapport à la sitagliptine au bout de 52 semaines, ainsi qu'une proportion plus élevée de patients obtenant les taux cibles d'HbA1c < 7,0 % et ≤ 6,5 %. Ces effets se sont maintenus jusqu'à la fin de l'étude (104 semaines).

Tableau 3 : Résultats d'une étude contrôlée contre placebo et avec comparateur actif de 104 semaines comparant deux dosages de Trulicity à la sitagliptine

	HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
			<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)		
26 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,##}	60,9 ^{**.,##}	46,7 ^{**.,#}	-2,38 ^{**.,##}	-3,18 ^{**.,##}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=302)	8,19	-1,01 ^{††,##}	55,2 ^{**.,##}	31,0 ^{**.,#}	-1,97 ^{**.,##}	-2,63 ^{**.,##}

Les taux d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentés avec Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg et avec de la metformine ont été respectivement de 0,62, 0,15 et 0,09 épisode/patient/an. Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été observé.

En association avec la metformine

La sécurité et l'efficacité du dulaglutide ont été étudiées dans une étude contrôlée versus contre placebo et avec comparateur actif (sitagliptine 100 mg, une fois par jour) d'une durée de 104 semaines, en association avec la metformine. Le traitement par Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg a entraîné une réduction de l'HbA1c supérieure par rapport à la sitagliptine au bout de 52 semaines, ainsi qu'une proportion plus élevée de patients obtenant les taux cibles d'HbA1c < 7,0 % et ≤ 6,5 %. Ces effets se sont maintenus jusqu'à la fin de l'étude (104 semaines).

Tableau 3 : Résultats d'une étude contrôlée contre-*versus* placebo et avec comparateur actif de 104 semaines comparant deux dosages de Trulicity à la sitagliptine

	HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
			<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)		
26 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=304)	8,12	-1,22 ^{††,##}	60,9 ^{**.,##}	46,7 ^{**.,#}	-2,38 ^{**.,##}	-3,18 ^{**.,##}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=302)	8,19	-1,01 ^{††,##}	55,2 ^{**.,##}	31,0 ^{**.,#}	-1,97 ^{**.,##}	-2,63 ^{**.,##}

Placebo (n = 177)	8,10	0,03	21,0	12,5	-0,49	-1,47
Sitagliptine 100 mg une fois par jour (n=315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29,0 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitagliptine 100 mg une fois par jour (n=315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
104 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptine 100 mg une fois par jour (n=315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

^{††} p value unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparée à la sitagliptine, évaluée seulement pour l'HbA1c aux semaines 52 et 104.

^{##} p value unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,001, pour la

Placebo (n = 177)	8,10	0,03	21,0	12,5	-0,49	-1,47
Sitagliptine 100 mg une fois par jour (n = 315)	8,09	-0,61	37,8	21,8	-0,97	-1,46
52 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 304)	8,12	-1,10 ^{††}	57,6 ^{##}	41,7 ^{##}	-2,38 ^{##}	-3,03 ^{##}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 302)	8,19	-0,87 ^{††}	48,8 ^{##}	29,0 ^{##}	-1,63 ^{##}	-2,60 ^{##}
Sitagliptine 100 mg une fois par jour (n = 315)	8,09	-0,39	33,0	19,2	-0,90	-1,53
104 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 304)	8,12	-0,99 ^{††}	54,3 ^{##}	39,1 ^{##}	-1,99 ^{##}	-2,88 ^{##}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 302)	8,19	-0,71 ^{††}	44,8 ^{##}	24,2 ^{##}	-1,39 ^{##}	-2,39
Sitagliptine 100 mg une fois par jour (n = 315)	8,09	-0,32	31,1	14,1	-0,47	-1,75

^{††} ~~p~~ value de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparée à la sitagliptine, évaluée seulement pour l'HbA1c aux semaines 52 et 104.

^{##} ~~p~~ value de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,001, pour

supériorité du dulaglutide comparé au placebo, évaluée seulement pour l'HbA1c

** p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe placebo

p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe sitagliptine

Les taux d'événements d'hypoglycémie symptomatique documentée avec Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg et la sitagliptine ont été respectivement de 0,19, 0,18 et 0,17 épisode/patient/an. Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été observé avec Trulicity.

La sécurité et l'efficacité du dulaglutide ont été également étudiées dans le cadre d'une étude d'une durée de 26 semaines avec comparateur actif (liraglutide 1,8 mg, une fois par jour), en association avec la metformine. Le traitement par Trulicity 1,5 mg a entraîné une baisse similaire de l'HbA1c ainsi que des proportions similaires des patients aux taux d'HbA1c cibles < 7,0 % et ≤ à 6,5 % par rapport au liraglutide.

Tableau 4 : Résultats d'une étude contrôlée de 26 semaines avec comparateur actif comparant une dose de Trulicity au liraglutide

	HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
			<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)		
26 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine	8,06	-1,42 [†]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]

la supériorité du dulaglutide comparé au placebo, évaluée seulement pour l'HbA1c

** p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe placebo

p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe sitagliptine

Les taux d'événements d'hypoglycémie symptomatique documentée avec Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg et la sitagliptine ont été respectivement de 0,19, 0,18 et 0,17 épisode/patient/an. Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été observé avec Trulicity.

La sécurité et l'efficacité du dulaglutide ont été également étudiées dans le cadre d'une étude d'une durée de 26 semaines avec comparateur actif (liraglutide 1,8 mg, une fois par jour), en association avec la metformine. Le traitement par Trulicity 1,5 mg a entraîné une baisse similaire de l'HbA1c ainsi que des proportions similaires des patients aux taux d'HbA1c cibles < 7,0 % et ≤ à 6,5 % par rapport au liraglutide.

Tableau 4 : Résultats d'une étude contrôlée de 26 semaines avec comparateur actif comparant une dose de Trulicity au liraglutide

	HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
			<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)		
26 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n	8,06	-1,42 [†]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]

(n=299)							
Liraglutide ⁺ 1,8 mg une fois par jour (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61	

‡ p valeur unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,01, pour la non-infériorité du dulaglutide comparée au liraglutide, évaluée seulement pour l'HbA1c

p < 0,05 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe liraglutide

* Les patients randomisés dans le groupe liraglutide ont débuté le traitement à la dose de 0,6 mg/jour. À la fin de la semaine 1, la dose a été augmentée à 1,2 mg/jour, puis à 1,8 mg/jour à la fin de la semaine 2.

Le taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec Trulicity 1,5 mg était de 0,12 épisode/patient/an contre 0,29 épisode/patient/an avec la liraglutide. Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été observé.

En association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant

Dans une étude avec comparateur actif d'une durée de 78 semaines, le dulaglutide a été comparé à l'insuline glargine, tous deux en association avec un traitement à base de metformine et de sulfamide hypoglycémiant. Au bout de 52 semaines, Trulicity 1,5 mg a été supérieur à l'insuline glargine pour abaisser l'HbA1c ; cette supériorité s'est maintenue jusqu'à la fin des 78 semaines de l'étude ; l'effet sur la baisse de l'HbA1c de Trulicity 0,75 mg était non inférieure à celui de l'insuline glargine. Le pourcentage de patients aux taux cibles d'HbA1c < 7,0 % et ≤ à 6,5 % au bout de 52 et 78 semaines était nettement plus élevé dans le groupe Trulicity 1,5 mg que dans le groupe insuline glargine.

(n=299)							
Liraglutide ⁺ 1,8 mg une fois par jour (n=300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61	

‡ ~~p~~ valeur de p valeur unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,01, pour la non-infériorité du dulaglutide comparée au liraglutide, évaluée seulement pour l'HbA1c

p < 0,05 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe liraglutide

* Les patients randomisés dans le groupe liraglutide ont débuté le traitement à la dose de 0,6 mg/jour. À la fin de la semaine 1, la dose a été augmentée à 1,2 mg/jour, puis à 1,8 mg/jour à la fin de la semaine 2.

Le taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec Trulicity 1,5 mg était de 0,12 épisode/patient/an contre 0,29 épisode/patient/an avec la liraglutide. Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été observé.

En association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant

Dans une étude avec comparateur actif d'une durée de 78 semaines, le dulaglutide a été comparé à l'insuline glargine, tous deux en association avec un traitement à base de metformine et de sulfamide hypoglycémiant. Au bout de 52 semaines, Trulicity 1,5 mg a été ~~supérieur à l'insuline glargine pour abaisser~~ démontré un abaissement supérieur de l'HbA1c par rapport à l'insuline glargine ; cette supériorité s'est maintenue jusqu'à la fin des 78 semaines de l'étude ; l'effet sur la baisse de l'HbA1c de Trulicity 0,75 mg était non inférieure à celui de l'insuline glargine. Le pourcentage de patients aux taux cibles d'HbA1c < 7,0 % ~~et ou~~ ≤ à 6,5 % au bout de 52 et 78 semaines était nettement plus élevé dans le groupe Trulicity 1,5 mg que dans le groupe insuline glargine.

Tableau 5 : Résultats d'une étude contrôlée de 78 semaines avec comparateur actif comparant deux dosages de dulaglutide à l'insuline glargine

	HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
			<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)		
52 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{###}	27,0 ^{###}	-1,50	-1,87 ^{###}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{###}
Insuline glargine [†] une fois par jour (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49,0 ^{###}	28,1 ^{###}	-1,10 [#]	-1,96 ^{###}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{###}
Insuline glargine [†] une fois par jour (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† p value unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la non-

Tableau 5 : Résultats d'une étude contrôlée de 78 semaines avec comparateur actif comparant deux dosages de dulaglutide à l'insuline glargine

	HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
			<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)		
52 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=273)	8,18	-1,08 ^{††}	53,2 ^{###}	27,0 ^{###}	-1,50	-1,87 ^{###}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=272)	8,13	-0,76 [†]	37,1	22,5 [#]	-0,87 ^{##}	-1,33 ^{###}
Insuline glargine [†] une fois par jour (n=262)	8,10	-0,63	30,9	13,5	-1,76	1,44
78 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=273)	8,18	-0,90 ^{††}	49,0 ^{###}	28,1 ^{###}	-1,10 [#]	-1,96 ^{###}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=272)	8,13	-0,62 [†]	34,1	22,1	-0,58 ^{##}	-1,54 ^{###}
Insuline glargine [†] une fois par jour (n=262)	8,10	-0,59	30,5	16,6	-1,58	1,28

† p value valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour

<p>infériorité</p> <p>†† p value unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparée à l'insuline glargine, évaluée seulement pour l'HbA1c</p> <p># p < 0,05, ### p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe insuline glargine</p> <p>+ Les doses d'insuline glargine ont été ajustées en utilisant un algorithme avec une glycémie à jeun cible < 5,6 mmol/l</p> <p>Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentés avec Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg et l'insuline glargine ont été respectivement de 1,67, 1,67 et 3,02 épisode/patient/an. Deux cas d'hypoglycémie sévère ont été observés dans chacun des groupes Trulicity 1,5 mg et insuline glargine.</p>	<p>la non-infériorité</p> <p>†† <u>p value</u> valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparée à l'insuline glargine, évaluée seulement pour l'HbA1c</p> <p># p < 0,05, ### p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe insuline glargine</p> <p>+ Les doses d'insuline glargine ont été ajustées en utilisant un algorithme avec une glycémie à jeun cible < 5,6 mmol/l</p> <p>Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentés avec Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg et l'insuline glargine ont été respectivement de 1,67, 1,67 et 3,02 épisodes/patient/an. Deux cas d'hypoglycémie sévère ont été observés dans chacun des groupes Trulicity 1,5 mg et insuline glargine.</p> <p><u>En association avec un sulfamide hypoglycémiant</u></p> <p><u>La sécurité et l'efficacité du dulaglutide en association avec un sulfamide hypoglycémiant ont été étudiées dans une étude d'une durée de 24 semaines contrôlée versus placebo. Le traitement par Trulicity 1,5 mg en association avec du glimépiride a entraîné une réduction statistiquement significative de l'HbA1c par rapport au placebo associé au glimépiride au bout de 24 semaines. Avec Trulicity 1,5 mg, le pourcentage de patients ayant atteint les taux cibles d'HbA1c < 7,0 % et ≤ 6,5 % au bout de 24 semaines a été significativement plus élevé qu'avec le placebo.</u></p> <p><u>Tableau 6: Résultats d'une étude de 24 semaines contrôlée versus placebo comparant le dulaglutide en association avec le glimépiride</u></p>
--	--

En association avec la metformine et la pioglitazone

Dans une étude contre placebo et comparateur actif (exénatide deux fois par jour), tous deux en association avec la metformine et la pioglitazone, Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg a démontré sa supériorité pour réduire l'HbA1c par rapport au placebo et à l'exénatide ; le pourcentage de patients aux taux cibles d'HbA1c < 7,0 % et ≤ à 6,5 % a été également significativement supérieur dans les groupes Trulicity.

	<u>HbA1c à l'inclusion</u>	<u>Changement moyen de l'HbA1c</u>	<u>Patients atteignant une HbA1c cible</u>	<u>Changement de la glycémie à jeun</u>	<u>Changement du poids corporel</u>	
	(%)	(%)	< 7,0 % (%)	≤ 6,5 % (%)	(mmol/l)	(kg)
24 semaines						
<u>Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 239)</u>	<u>8,39</u>	<u>-1,38^{††}</u>	<u>55,3^{††}</u>	<u>40,0^{**}</u>	<u>-1,70^{††}</u>	<u>-0,91</u>
<u>Placebo (n = 60)</u>	<u>8,39</u>	<u>-0,11</u>	<u>18,9</u>	<u>9,4</u>	<u>0,16</u>	<u>-0,24</u>

^{††} p < 0,001 pour la supériorité du dulaglutide comparé au placebo, avec une erreur globale de type I contrôlée

^{**} p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au placebo

Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec Trulicity 1,5 mg et avec du placebo ont été respectivement de 0,90 et 0,04 épisode/patient/an. Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été observé avec Trulicity ni avec le placebo.

En association avec la metformine et la pioglitazone

Dans une étude contrôlée contre-versus placebo et comparateur actif (exénatide deux fois par jour), tous deux en association avec la metformine et la pioglitazone, Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg a démontré sa supériorité pour réduire dans la réduction de l'HbA1c par rapport au placebo et à l'exénatide, associée à un pourcentage significativement plus élevé de patients ayant atteint ; le pourcentage de patients aux taux cibles

Tableau 6 : Résultats d'une étude contrôlée de 52 semaines avec comparateur actif comparant deux dosages de dulaglutide à l'exénatide

	HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
			<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)		
26 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=279)	8,10	-1,51 ^{††}	78,2 ^{***#}	62,7 ^{***#}	-2,36 ^{***##}	-1,30 ^{**}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=280)	8,05	-1,30 ^{††/††}	65,8 ^{**/###}	53,2 ^{**/###}	-1,90 ^{**/###}	0,20 ^{*/###}
Placebo (n = 141)	8,06	-0,46	42,9	24,4	-0,26	1,24
Exénatide ⁺ 10 mcg deux fois par jour (n=276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,58 [#]	0,44 [#]
Exénatide ⁺ 10 mcg deux fois par jour (n=276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

d'HbA1c < 7,0 % **et/ou** ≤ à 6,5 % **a été également significativement supérieur dans les groupes Trulicity.**

Tableau 6-7 : Résultats d'une étude contrôlée de 52 semaines avec comparateur actif comparant deux dosages de dulaglutide à l'exénatide

	HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
			<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)		
26 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 279)	8,10	-1,51 ^{††}	78,2 ^{***#}	62,7 ^{***#}	-2,36 ^{***##}	-1,30 ^{**}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 280)	8,05	-1,30 ^{††/††}	65,8 ^{**/###}	53,2 ^{**/###}	-1,90 ^{**/###}	0,20 ^{*/###}
Placebo (n = 141)	8,06	-0,46	42,9	24,4	-0,26	1,24
Exénatide ⁺ 10 mcg de ux fois par jour (n = 276)	8,07	-0,99	52,3	38,0	-1,35	-1,07
52 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 279)	8,10	-1,36 ^{††}	70,8 ^{##}	57,2 ^{##}	-2,04 ^{##}	-1,10
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 280)	8,05	-1,07 ^{††}	59,1 [#]	48,3 ^{##}	-1,58 [#]	0,44 [#]

^{††} p value unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparée à l'exénatide, évaluée seulement pour l'HbA1c

^{‡‡} p value unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,001, pour la supériorité du dulaglutide comparée au placebo, évaluée seulement pour l'HbA1c

*p < 0,05, **p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe placebo

#p < 0,05, ##p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe exénatide

⁺ La dose d'exénatide était de 5 mcg deux fois par jour pendant les 4 premières semaines, puis de 10 mcg deux fois par jour par la suite

Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentés avec Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg, et l'exénatide deux fois par jour ont été respectivement de 0,19, 0,14 et 0,75 épisode/patient/an. Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été observé avec le dulaglutide et deux cas d'hypoglycémie sévère ont été observés avec l'exénatide deux fois par jour.

Exénatide ⁺ 10 mcg de deux fois par jour (n = 276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80
---	------	-------	------	------	-------	-------

^{††} p-value valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparée à l'exénatide, évaluée seulement pour l'HbA1c

^{‡‡} p-value valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,001, pour la supériorité du dulaglutide comparée au placebo, évaluée seulement pour l'HbA1c

*p < 0,05, **p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe placebo

#p < 0,05, ##p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe exénatide

⁺ La dose d'exénatide était de 5 mcg deux fois par jour pendant les 4 premières semaines, puis de 10 mcg deux fois par jour par la suite

Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentés avec Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg, et l'exénatide deux fois par jour ont été respectivement de 0,19, 0,14 et 0,75 épisode/patient/an. Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été observé avec le dulaglutide et deux cas d'hypoglycémie sévère ont été observés avec l'exénatide deux fois par jour.

[En association avec l'insuline basale titrée, avec ou sans metformine](#)

[Dans une étude de 28 semaines contrôlée versus placebo, Trulicity 1,5 mg a été comparé au placebo en association avec de l'insuline glargine basale titrée \(88 % avec et 12 % sans metformine\) pour étudier l'effet sur le](#)

contrôle glycémique et la sécurité. Pour optimiser la dose d'insuline glargine, les deux groupes étaient titrés pour cibler une glycémie à jeun < 5,6 mmol/l. La dose moyenne initiale d'insuline glargine était de 37 unités/jour pour les patients recevant le placebo et de 41 unités pour les patients recevant Trulicity 1,5 mg. Les doses initiales d'insuline glargine chez les patients ayant un HbA1c < 8,0 % étaient réduites de 20 %. A la fin des 28 semaines de traitement, la dose était de 65 unités/jour et de 51 unités/jour pour les patients recevant respectivement le placebo et Trulicity 1,5 mg. Au bout des 28 semaines, le traitement par Trulicity 1,5 mg une fois par semaine a entraîné une réduction statistiquement significative de l'HbA1c par rapport au placebo et à un pourcentage significativement plus élevé de patients ayant atteint les taux cibles d'HbA1c < 7,0 % et ≤ 6,5 % (tableau 8).

Tableau 8 : Résultats d'une étude de 28 semaines comparant le dulaglutide au placebo en association avec de l'insuline glargine titrée

	<u>HbA1c à l'inclusion</u>	<u>Change ment moyen de l'HbA1c</u>	<u>Patients atteignant une HbA1c cible</u>		<u>Changement de la glycémie à jeun</u>	<u>Change ment du poids corporel</u>
	(%)	(%)	< 7,0 % (%)	≤ 6,5 % (%)	(mmol/l)	(kg)
28 semaines						
<u>Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine et insuline glargine (n = 150)</u>	<u>8.41</u>	<u>-1,44^{††}</u>	<u>66,7^{††}</u>	<u>50,0^{**}</u>	<u>-2,48^{††}</u>	<u>-1,91^{††}</u>
<u>Placebo une fois par semaine et</u>	<u>8.32</u>	<u>-0.67</u>	<u>33,3</u>	<u>16,7</u>	<u>-1,55</u>	<u>0.50</u>

	<p><i>En association avec l'insuline prandiale, avec ou sans metformine</i></p> <p>Dans cette étude, des patients traités par 1 ou 2 injections quotidiennes d'insuline avant l'entrée dans l'étude ont arrêté leur traitement par insuline préalable et ont été randomisés pour recevoir soit du dulaglutide une fois par semaine, soit de l'insuline glargine une fois par jour, tous deux en association avec de l'insuline prandiale lispro trois fois par jour, avec ou sans metformine. Au bout de 26 semaines, Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg ont été supérieurs à l'insuline glargine pour abaisser les taux d'HbA1c ; cet effet était maintenu à la fin des 52 semaines de l'étude. Le pourcentage de patients aux taux cibles d'HbA1c < 7,0 % ou ≤ à 6,5 % au bout de 26 semaines et < 7,0 % au bout de 52 semaines était plus élevé dans le groupe Trulicity que dans le groupe insuline glargine.</p> <p>Tableau 7 : Résultats d'une étude contrôlée de 52 semaines avec comparateur actif comparant deux dosages de dulaglutide à l'insuline glargine</p>	<table border="1" data-bbox="1232 151 2190 247"> <tr> <td>insuline glargine (n = 150)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>** p < 0,001 pour la supériorité du dulaglutide comparé au placebo, avec une erreur globale de type I contrôlée</p> <p>** p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au placebo</p> <p>Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec Trulicity 1,5 mg et l'insuline glargine ont été de 3,38 épisodes/patient/an contre 4,38 épisodes/patient/an avec le placebo et l'insuline glargine. Une hypoglycémie sévère a été rapportée chez un patient avec Trulicity 1,5 mg en association à l'insuline glargine, et aucune n'a été rapportée avec le placebo.</p> <p><i>En association avec l'insuline prandiale, avec ou sans metformine</i></p> <p>Dans cette étude, des patients traités par 1 ou 2 injections quotidiennes d'insuline avant l'entrée dans l'étude ont arrêté leur traitement par insuline préalable et ont été randomisés pour recevoir soit du dulaglutide une fois par semaine, soit de l'insuline glargine une fois par jour, tous deux en association avec de l'insuline prandiale lispro trois fois par jour, avec ou sans metformine. Au bout de 26 semaines, Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg ont démontré un abaissement été supérieurs à l'insuline glargine pour abaisser les des taux d'HbA1c par rapport à l'insuline glargine ; cet effet était maintenu à la fin des 52 semaines de l'étude. Le pourcentage de patients aux taux cibles d'HbA1c < 7,0 % ou ≤ à 6,5 % au bout de 26 semaines et < 7,0 % au bout de 52 semaines était plus élevé dans le groupe Trulicity que dans le groupe insuline glargine.</p> <p>Tableau 779 : Résultats d'une étude contrôlée de 52 semaines avec comparateur actif comparant deux dosages de dulaglutide à l'insuline glargine</p>	insuline glargine (n = 150)							
insuline glargine (n = 150)										

	HbA1c à l'inclusion	Changement moyen de l'HbA1c	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
	(%)	(%)	<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)		
26 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48,0 [#]	-0,27 ^{###}	-0,87 ^{###}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69,0 [#]	43,0	0,22 ^{###}	0,18 ^{###}
Insuline glargine ⁺ une fois par jour (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{###}	-0,35 ^{###}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=293)	8,40	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{###}	0,86 ^{###}
Insuline glargine ⁺ une fois par jour (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† p value unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparée à l'insuline glargine, évaluée seulement pour l'HbA1c

p < 0,05, ### p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au

	HbA1c à l'inclusion	Changement moyen de l'HbA1c	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun (mmol/l)	Changement du poids corporel (kg)
	(%)	(%)	<7,0 % (%)	≤6,5 % (%)		
26 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=295)	8,46	-1,64 ^{††}	67,6 [#]	48,0 [#]	-0,27 ^{###}	-0,87 ^{###}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=293)	8,40	-1,59 ^{††}	69,0 [#]	43,0	0,22 ^{###}	0,18 ^{###}
Insuline glargine ⁺ une fois par jour (n=296)	8,53	-1,41	56,8	37,5	-1,58	2,33
52 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n=295)	8,46	-1,48 ^{††}	58,5 [#]	36,7	0,08 ^{###}	-0,35 ^{###}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n=293)	8,40	-1,42 ^{††}	56,3	34,7	0,41 ^{###}	0,86 ^{###}
Insuline glargine ⁺ une fois par jour (n=296)	8,53	-1,23	49,3	30,4	-1,01	2,89

†† p-value valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparée à l'insuline glargine, évaluée seulement pour l'HbA1c

	<p>groupe insuline glargine</p> <p>+ Les doses d'insuline glargine ont été ajustées en utilisant un algorithme avec une valeur cible de glycémie à jeun cible inférieure à 5,6 mmol/l</p> <p>Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg et l'insuline glargine ont été respectivement de 31,06, 35,66 et 40,95 épisodes/patient/an. Une hypoglycémie sévère a été signalée chez dix patients du groupe Trulicity 1,5 mg, sept du groupe Trulicity 0,75 mg et quinze du groupe insuline glargine.</p> <p>[...]</p>	<p># p < 0,05, ## p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe insuline glargine</p> <p>+ Les doses d'insuline glargine ont été ajustées en utilisant un algorithme avec une valeur cible de glycémie à jeun cible inférieure à 5,6 mmol/l</p> <p>Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg et l'insuline glargine ont été respectivement de 31,06, 35,66 et 40,95 épisodes/patient/an. Une hypoglycémie sévère a été signalée chez dix patients du groupe Trulicity 1,5 mg, sept du groupe Trulicity 0,75 mg et quinze du groupe insuline glargine.</p> <p>[...]</p>
Rubrique 5.2	<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>[...]</p>	<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>[...]</p>
Rubriques 6.1	<p>6.1 Liste des excipients</p> <p>Citrate de sodium</p> <p>Acide citrique anhydre</p> <p>Mannitol</p> <p>Polysorbate 80</p> <p>Eau pour préparation injectable</p>	<p>6.1 Liste des excipients</p> <p>Citrate de sodium</p> <p>Acide citrique anhydre</p> <p>Mannitol</p> <p>Polysorbate 80</p> <p>Eau pour préparations injectables</p>
Rubrique 6.4	<p>6.4 Précautions particulières de conservation</p> <p>[...]</p>	<p>6.4 Précautions particulières de conservation</p> <p>[...]</p>

	<p><u>Lors de l'utilisation</u> : Trulicity peut être conservé en dehors du réfrigérateur pendant une durée maximale de 14 jours à une température ne dépassant pas 30 °C.</p>	<p><u>Lors de l'utilisation</u> :</p> <p>Trulicity peut être conservé en dehors du réfrigérateur pendant une durée maximale de 14 jours à une température ne dépassant pas 30-°C.</p>
--	--	---