

TRULICITY®
(dulaglutide)

FORMES ET PRESENTATIONS

Trulicity 0,75 mg solution injectable en stylo pré-rempli
Trulicity 1,5 mg solution injectable en stylo pré-rempli
Trulicity 3 mg solution injectable en stylo pré-rempli
Trulicity 4,5 mg solution injectable en stylo pré-rempli

Solution injectable.
Solution limpide, incolore.

COMPOSITION

Trulicity 0,75 mg solution injectable en stylo pré-rempli
Chaque stylo pré-rempli contient 0,75 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution.

Trulicity 1,5 mg solution injectable en stylo pré-rempli
Chaque stylo pré-rempli contient 1,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution.

Trulicity 3 mg solution injectable en stylo pré-rempli
Chaque stylo pré-rempli contient 3 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution.

Trulicity 4,5 mg solution injectable en stylo pré-rempli
Chaque stylo pré-rempli contient 4,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution.

*produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant.

Excipients : citrate de sodium, acide citrique, mannitol, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

INDICATIONS

Diabète de type 2

Trulicity est indiqué chez les patients de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications.
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.

Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*, *Interactions médicamenteuses* et *Pharmacodynamie*.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

Adultes

En monothérapie

La dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine.

En association

La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine.

Si nécessaire,

- la dose de 1,5 mg peut être augmentée, après 4 semaines au moins, à 3 mg une fois par semaine ;
- la dose de 3 mg peut être augmentée, après 4 semaines au moins, à 4,5 mg une fois par semaine.

La dose maximale est de 4,5 mg une fois par semaine.

Population pédiatrique

La dose initiale pour les patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus est de 0,75 mg une fois par semaine.

Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 1,5 mg une fois par semaine après 4 semaines au moins. La dose maximale est de 1,5 mg une fois par semaine.

En association

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. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), la dose de metformine et/ou de l'iSGLT2 peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* et *Effets indésirables*).

L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'auto-surveillance glycémique. Une auto-surveillance glycémique est nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline, notamment lors de l'instauration du traitement par Trulicity et de la réduction des doses d'insuline. L'adoption d'une approche par étapes de la réduction des doses d'insuline est recommandée.

Doses oubliées

En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose oubliée ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma d'administration hebdomadaire habituel.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique *Pharmacocinétique*).

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (DFGe < 90 à ≥ 15 mL/min/1,73 m²).

L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (< 15 mL/min/1,73 m²) étant très limitée, Trulicity ne peut pas être recommandé chez ces patients (voir rubriques *Pharmacodynamie* et *Pharmacocinétique*).

Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants de moins de 10 ans n'ont pas été établies et aucune donnée n'est disponible (voir rubriques *Pharmacodynamie* et *Pharmacocinétique*).

Mode d'administration

Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire.

La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas.

Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant.

CTJ : 2,86 €.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique *Composition*.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Diabète de type 1 et acidocétose diabétique

Le dulaglutide ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique. Le dulaglutide ne peut pas se substituer à l'insuline.

Des cas d'acidocétose diabétique ont été rapportés chez des patients insulino-dépendants après une interruption rapide de la prise d'insuline ou une réduction rapide de la dose d'insuline (voir rubrique *Posologie et mode d'administration*).

Maladie gastro-intestinale sévère

Le dulaglutide n'a pas été étudié chez les patients ayant une maladie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie sévère, et n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Déshydratation

Des cas de déshydratation, entraînant parfois une insuffisance rénale aiguë ou une aggravation de l'insuffisance rénale, ont été rapportés chez des patients traités par dulaglutide, particulièrement lors de l'initiation du traitement. Parmi les cas d'effets indésirables rénaux rapportés, beaucoup sont survenus chez des patients ayant présenté des nausées, des vomissements, des diarrhées, ou une déshydratation. Les patients traités par dulaglutide doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation, en particulier lié aux effets indésirables gastro-intestinaux, et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

Pancréatite aiguë

L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatite aiguë. Dans les essais cliniques, des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés sous dulaglutide (voir rubrique *Effets indésirables*).

Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, le traitement par dulaglutide doit être interrompu. Si la pancréatite est confirmée, le traitement par dulaglutide ne doit pas être réinitié. En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë (voir rubrique *Effets indésirables*).

Hypoglycémie

Les patients traités par dulaglutide en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peuvent présenter un risque accru d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie peut être limité en réduisant la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline (voir rubriques *Posologie et mode d'administration* et *Effets indésirables*).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Le dulaglutide retarde la vidange gastrique et peut avoir une influence sur la vitesse d'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. Dans les études cliniques de pharmacologie décrites ci-dessous, le dulaglutide dosé jusqu'à 1,5 mg n'a pas altéré l'absorption des médicaments testés administrés par voie orale de manière cliniquement significative. Avec la dose de 4,5 mg, selon des simulations de modèles pharmacocinétiques physiologiques (PBPK), aucune interaction cliniquement significative majeure n'a été observée.

Chez les patients traités par du dulaglutide en association avec des médicaments administrés par voie orale ayant une absorption gastro-intestinale rapide ou une libération prolongée, il est possible que l'exposition au médicament soit modifiée, notamment au moment de l'initiation du traitement par dulaglutide.

Sitagliptine

L'exposition à la sitagliptine n'a pas été modifiée par l'administration concomitante d'une dose unique de 1,5 mg de dulaglutide. Après l'administration concomitante de 2 doses consécutives de 1,5 mg de dulaglutide, l' $ASC_{(0-\tau)}$ et la C_{max} de la sitagliptine ont diminué respectivement d'environ 7,4 % et 23,1 %. Le t_{max} de la sitagliptine a été allongé d'environ 30 minutes après l'administration concomitante de dulaglutide par rapport à l'administration de sitagliptine seule.

La sitagliptine peut produire une inhibition de 80 % maximum de la DPP-4 sur une période de 24 heures. L'administration concomitante de dulaglutide (1,5 mg) et de sitagliptine a entraîné des augmentations de l'exposition et de la C_{max} du dulaglutide d'environ 38 % et 27 % respectivement ; le t_{max} médian a été allongé d'environ 24 heures. Par conséquent, le dulaglutide présente un niveau de protection élevé contre l'inactivation de la DPP-4 (voir rubrique *Pharmacodynamie, Mécanisme d'action*). L'exposition accrue peut renforcer les effets du dulaglutide sur les taux de glycémie.

Paracétamol

Après une première dose de 1 et 3 mg de dulaglutide, la C_{max} du paracétamol a été réduite respectivement de 36 et 50 % ; le t_{max} moyen a également été plus long (de respectivement 3 et 4 heures). Après la co-administration avec une dose maximale de 3 mg de dulaglutide à l'état d'équilibre, aucune différence statistiquement significative de l' $ASC_{(0-12)}$, de la C_{max} ou du t_{max} du paracétamol n'a été observée. Aucun ajustement de la dose de paracétamol n'est nécessaire lorsqu'il est administré avec le dulaglutide.

Atorvastatine

La co-administration de 1,5 mg de dulaglutide et d'atorvastatine a réduit la C_{\max} et l' $ASC_{(0-\infty)}$ respectivement de 70 % et de 21 % au maximum pour l'atorvastatine et son principal métabolite, l'*o*-hydroxyatorvastatine. Le $t_{1/2}$ moyen de l'atorvastatine et de l'*o*-hydroxyatorvastatine a été prolongé respectivement de 17 % et 41 % après l'administration de dulaglutide. Ces observations ne sont pas significatives d'un point de vue clinique. Aucun ajustement de la dose d'atorvastatine n'est nécessaire si elle est administrée avec le dulaglutide.

Digoxine

Après la co-administration de digoxine à l'état d'équilibre avec 2 doses consécutives de 1,5 mg de dulaglutide, l'exposition globale ($ASC\tau$) et le t_{\max} de la digoxine n'ont pas été modifiés ; la C_{\max} a diminué jusqu'à 22 %. Ce changement ne devrait pas avoir de conséquences cliniques. Aucun ajustement de la dose de digoxine n'est nécessaire si elle est administrée avec le dulaglutide.

Anti-hypertenseurs

La co-administration de plusieurs doses de 1,5 mg de dulaglutide avec du lisinopril à l'état d'équilibre n'a donné lieu à aucun changement cliniquement significatif de l' ASC ou de la C_{\max} du lisinopril. Un allongement statistiquement significatif du t_{\max} du lisinopril d'environ 1 heure a été observé aux jour 3 et jour 24 de l'étude. L'administration concomitante d'une dose unique de 1,5 mg de dulaglutide et de métoprolol a donné lieu à une augmentation de l' ASC et de la C_{\max} du métoprolol respectivement de 19 % et 32 %. Néanmoins, l'allongement du t_{\max} du métoprolol d'une heure n'était pas statistiquement significatif. Ces changements n'étaient pas cliniquement significatifs ; aucun ajustement de la dose de lisinopril ou de métoprolol n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le dulaglutide.

Warfarine

Après co-administration de dulaglutide (1,5 mg), l'exposition aux isomères S et R de la warfarine et la C_{\max} de l'isomère R de la warfarine n'ont pas été modifiées et la C_{\max} de l'isomère S de la warfarine a diminué de 22 %. L' ASC_{INR} a augmenté de 2 %, ce qui n'est pas jugé cliniquement significatif ; aucun effet sur l' INR_{\max} (Rapport International Normalisé maximum) n'a été observé. Le temps de réponse du Rapport International Normalisé ($t_{\text{INR}_{\max}}$) a été retardé de 6 heures, ce qui est compatible avec l'allongement du t_{\max} d'environ 4 et 6 heures respectivement pour les isomères S et R de la warfarine. Ces changements ne sont pas significatifs d'un point de vue clinique. Aucun ajustement de la dose de warfarine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le dulaglutide.

Contraceptifs oraux

La co-administration de dulaglutide (1,5 mg) avec un contraceptif oral (norgestimate 0,18 mg/éthynylestradiol 0,025 mg) n'a pas affecté l'exposition globale à la norelgestromine, ni à l'éthynylestradiol. Des réductions statistiquement significatives de la C_{\max} de 26 % et 13 % et des allongements du t_{\max} de 2 heures et 30 minutes ont été observés pour la norelgestromine et l'éthynylestradiol, respectivement. Ces observations ne sont pas significatives d'un point de vue clinique. Aucun ajustement de la dose de contraceptif oral n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le dulaglutide.

Metformine

Après co-administration de plusieurs doses de 1,5 mg de dulaglutide avec de la metformine à l'état d'équilibre (formulation à libération immédiate [IR]), l' $ASC\tau$ de la metformine a augmenté de 15 % maximum et la C_{\max} a diminué de 12 % maximum, respectivement, sans changement du t_{\max} . Ces changements sont compatibles avec le retard de la vidange gastrique observé avec le dulaglutide et la variabilité des paramètres pharmacocinétiques de la metformine, et ne sont donc pas significatifs d'un

point de vue clinique. Aucun ajustement de la dose de la metformine à libération immédiate n'est nécessaire en cas d'administration avec le dulaglutide.

FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse

Il n'existe peu ou pas de données concernant l'utilisation du dulaglutide chez la femme enceinte. Les études chez les animaux ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique *Données de sécurité préclinique*). Par conséquent, l'utilisation du dulaglutide n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si le dulaglutide est excrété dans le lait maternel. On ne peut exclure un risque pour le nouveau-né/nourrisson. Le dulaglutide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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 *Données de sécurité préclinique*).

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

Trulicity n'a aucun effet ou 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 association avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

EFFETS INDESIRABLES

Résumé du profil de sécurité

Au cours des essais cliniques de phases 2 et 3 réalisés pour l'enregistrement initial du dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémiants. Les effets indésirables les plus fréquemment 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. Les résultats de l'étude d'événements cardiovasculaires à long terme avec 4 949 patients randomisés sous dulaglutide et suivis sur une durée médiane de 5,4 ans ont été cohérents avec ces données.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir des évaluations pendant toute la durée des études cliniques de phase 2 et de phase 3, de l'étude d'événements cardiovasculaires à long terme et des cas rapportés après commercialisation. Les effets indésirables 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. Les fréquences des effets ont été calculées sur la base de leur incidence dans les études

d'enregistrement de phase 2 et de phase 3.

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables du dulaglutide

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	Réaction anaphylactique [#]	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie* (en cas d'association avec de l'insuline, du glimépiride, de la metformine [†] ou de la metformine plus glimépiride)	Hypoglycémie* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone)	Déshydratation		
Affections gastro-intestinales	Nausée, diarrhée, vomissement [†] , douleur abdominale [†]	Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation		Pancréatite aiguë, retard de la vidange gastrique	Occlusion intestinale non mécanique
Affections hépatobiliaires			Lithiase biliaire, cholécystite		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Angio-œdème [#]	
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			

[#] Rapportés après commercialisation.

* Hypoglycémie symptomatique documentée avec une glycémie $\leq 3,9$ 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.

[§] La fréquence observée dans une étude pédiatrique était « fréquente » ; 3,9 % (2 patients) dans le groupe dulaglutide 0,75 mg, 3,8 % (2 patients) dans le groupe dulaglutide 1,5 mg et 2 % (1 patient) dans le groupe placebo. Tous les événements étaient d'intensité légère à modérée.

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, utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et de la 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 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.

Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec de l'insuline prandiale, et 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.

Dans une étude de phase 3 d'une durée de 52 semaines, lorsque le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg était utilisé en association à la metformine, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été respectivement de 3,1 %, 2,4 % et 3,1 %, et les taux ont été de 0,07, 0,05 et 0,07 événements/patient/an. Un épisode d'hypoglycémie sévère a été rapporté avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg et 4,5 mg.

Réactions indésirables gastro-intestinales

Les événements indésirables gastro-intestinaux rapportés cumulés sur une durée de 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg incluaient respectivement : nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces événements ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable.

Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, les événements indésirables gastro-intestinaux rapportés cumulés sur une durée de 52 semaines, incluaient respectivement : nausées (14,2 %, 16,1 % et 17,3 %), diarrhées (7,7 %, 12,0 % et 11,6 %) et vomissements (6,4 %, 9,1 % et 10,1 %).

Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients ayant un diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des événements indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes.

Pancréatite aiguë

L'incidence des pancréatites aiguës dans les études d'enregistrement de phases 2 et 3 a été de 0,07 % pour le dulaglutide *versus* 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. Des pancréatites aiguës et des pancréatites ont également été rapportées après commercialisation.

Enzymes pancréatiques

Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë.

Augmentation de la fréquence cardiaque

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.

Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, l'incidence de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, était respectivement de 2,6 %, 1,9 % et 2,6 %. Des augmentations moyennes de la fréquence cardiaque de 1 à 4 bpm ont été observées.

Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR

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.

Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, l'incidence des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré a été respectivement de 1,2 %, 3,8 % et 1,7 %. Des augmentations de l'intervalle PR de 3 à 5 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion ont été observées.

Immunogénicité

Lors des études d'enregistrement, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps anti-médicament dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurales des portions GLP-1 et IgG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP-1 et l'IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps anti-médicament dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps anti-médicament dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase 3 ne montre pas d'impact avéré des anticorps anti-médicament dulaglutide sur les changements de l'HbA1c. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps anti-médicament dulaglutide.

Hypersensibilité

Lors des études d'enregistrement de phases 2 et 3, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. De rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec l'utilisation du dulaglutide commercialisé.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, érythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; elles ont été généralement d'intensité légère.

Arrêt du traitement suite à un évènement indésirable

Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des évènements indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide *versus* 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des évènements indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les réactions indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg étaient respectivement les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportées au cours des 4 à 6 premières semaines.

Dans une étude de phase 3 avec le dulaglutide aux doses de 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, la fréquence des arrêts de traitement suite à des événements indésirables a été de 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) et 8,5 % (4,5 mg) sur une durée de 52 semaines. Les réactions indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement pour le dulaglutide 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg étaient respectivement les nausées (1,3 %, 1,3 % ; 1,5 %), les diarrhées (0,2 % ; 1,0 % ; 1,0 %) et les vomissements (0,0 % ; 0,8 % ; 1,3 %).

Dulaglutide aux doses de 3 mg et 4,5 mg

Le profil de sécurité observé chez les patients traités par dulaglutide aux doses hebdomadaires de 3 mg et 4,5 mg est cohérent avec celui décrit ci-dessus pour le dulaglutide aux doses hebdomadaires de 0,75 mg et 1,5 mg.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité observé chez les patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus traités par dulaglutide aux doses hebdomadaires de 0,75 mg et 1,5 mg est comparable avec celui décrit ci-dessus pour les patients adultes.

Le profil d'immunogénicité chez les patients pédiatriques traités par dulaglutide est cohérent avec celui décrit ci-dessus pour les patients adultes. Dans l'étude pédiatrique, 2,1 % et 4,0 % des patients traités respectivement par placebo et par dulaglutide ont développé des anticorps anti-médicament dulaglutide.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

SURDOSAGE

Les effets indésirables liés à un surdosage avec le dulaglutide observés au cours des études cliniques ont été des troubles gastro-intestinaux et une hypoglycémie. En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être mis en place en fonction des signes et symptômes cliniques du patient.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le traitement du diabète, médicaments hypoglycémifiants, à l'exclusion des insulines. Code ATC : A10BJ05.

Mécanisme d'action

Le dulaglutide est un agoniste du récepteur du GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) à action prolongée. La molécule comprend deux chaînes identiques liées par des ponts disulfure, chacune contenant une séquence analogue du GLP-1 humain modifié liée de manière covalente par un petit peptide de liaison à un fragment (Fc) de chaîne lourde d'immunoglobuline humaine modifiée G4 (IgG4). La partie du dulaglutide analogue du GLP-1 présente une homologie d'environ 90 % avec le GLP-1 natif humain (7-37). Le GLP-1 natif a une demi-vie de 1,5 à 2 minutes du fait de sa dégradation par la DPP-4 et de la clairance rénale. Contrairement au GLP-1 natif, le dulaglutide résiste à la dégradation par la DPP-4, et sa grande taille ralentit son absorption et réduit son élimination rénale. Ces caractéristiques biotechnologiques donnent lieu à une formulation soluble et à une demi-vie prolongée de 4,7 jours, ce qui permet une administration sous-cutanée hebdomadaire. De plus, la molécule de dulaglutide a été

conçue pour empêcher la réponse immunitaire dépendante du récepteur Fcγ et réduire son potentiel immunogène.

Le dulaglutide présente plusieurs propriétés anti-hyperglycémiantes du GLP-1. En présence de concentrations élevées de glucose, le dulaglutide augmente l'AMP cyclique (AMPC) intracellulaire dans les cellules bêta pancréatiques, ce qui entraîne la libération d'insuline. Le dulaglutide bloque la sécrétion de glucagon, anormalement élevée chez les patients diabétiques de type 2. La baisse des concentrations de glucagon entraîne une diminution de la production de glucose hépatique. Le dulaglutide ralentit également la vidange gastrique.

Effets pharmacodynamiques

Le dulaglutide améliore le contrôle glycémique grâce aux effets prolongés de la diminution des concentrations de glucose à jeun, avant et après les repas chez les patients ayant un diabète de type 2 dès la première administration du médicament ; l'effet est maintenu pendant l'intervalle d'injection hebdomadaire.

Une étude pharmacodynamique avec le dulaglutide a permis d'observer chez des patients ayant un diabète de type 2 un rétablissement de la première phase de la sécrétion d'insuline à un niveau dépassant ceux observés chez des sujets sains sous placebo, et une amélioration de la deuxième phase de la sécrétion d'insuline en réponse à un bolus intraveineux de glucose. Dans la même étude, une dose unique de 1,5 mg de dulaglutide a permis d'augmenter la sécrétion maximale d'insuline par les cellules β et d'améliorer la fonction bêta-cellulaire chez des sujets ayant un diabète de type 2 par rapport aux sujets recevant le placebo.

Conformément à son profil pharmacocinétique, le dulaglutide a un profil pharmacodynamique adapté à une administration hebdomadaire (voir rubrique *Pharmacocinétique*).

Efficacité et sécurité cliniques

Contrôle glycémique

La sécurité et l'efficacité du dulaglutide ont été étudiées dans dix études contrôlées et randomisées de phase 3 incluant 8 035 patients ayant un diabète de type 2. Parmi eux, 1 644 patients avaient 65 ans et plus, dont 174 avaient 75 ans et plus. Ces études ont inclus 5 650 patients traités par dulaglutide, dont 1 558 traités par Trulicity 0,75 mg une fois par semaine, 2 862 traités par Trulicity 1,5 mg une fois par semaine, 616 traités par Trulicity 3 mg une fois par semaine et 614 traités par Trulicity 4,5 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).

Monothérapie

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.

Tableau 2. Résultats d'une étude contrôlée de 52 semaines en monothérapie *versus* comparateur actif, comparant deux dosages de Trulicity à la metformine

	HbA1c à l'inclusion	Changement moyen de l'HbA1c	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun	Changement du poids corporel
	(%)	(%)	< 7,0 % (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b	(mmol/L)	(kg)
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

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

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

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

^a Une valeur d'HbA1c de 7,0 % (DCCT) correspond à 53,0 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 8,6 mmol/L)

^b Une valeur d'HbA1c de 6,5 % (DCCT) correspond à 47,5 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 7,8 mmol/L)

Les taux d'épisodes d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide 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* 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 significativement 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 *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 % (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b		
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

†† valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparé à la sitagliptine, évaluée seulement pour l'HbA1c aux semaines 52 et 104

valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,001, pour 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

^a Une valeur d'HbA1c de 7,0 % (DCCT) correspond à 53,0 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 8,6 mmol/L)

^b Une valeur d'HbA1c de 6,5 % (DCCT) correspond à 47,5 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 7,8 mmol/L)

Les taux d'événements d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide 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 ≤ 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	Changement du poids corporel
	(%)	(%)	< 7,0 % (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b	(mmol/L)	(kg)
26 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 299)	8,06	-1,42 [‡]	68,3	54,6	-1,93	-2,90 [#]
Liraglutide ⁺ 1,8 mg une fois par jour (n = 300)	8,05	-1,36	67,9	50,9	-1,90	-3,61

[‡] valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,01, pour la non-infériorité du dulaglutide comparé 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.

^a Une valeur d'HbA1c de 7,0 % (DCCT) correspond à 53,0 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 8,6 mmol/L)

^b Une valeur d'HbA1c de 6,5 % (DCCT) correspond à 47,5 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 7,8 mmol/L)

Le taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide 1,5 mg était de 0,12 épisode/patient/an contre 0,29 épisode/patient/an avec le 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 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 inférieur à celui de l'insuline glargine. Le pourcentage de patients aux taux cibles d'HbA1c < 7,0 % ou ≤ 6,5 % au bout de 52 et 78 semaines était significativement 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	Changement du poids corporel
	(%)	(%)	< 7,0 % (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b	(mmol/L)	(kg)
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

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

^{††} valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparé à l'insuline glargine, évaluée seulement pour l'HbA1c

[#] p < 0,05, ^{##} p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe insuline glargine

⁺ Les doses d'insuline glargine ont été ajustées en utilisant un algorithme avec une glycémie à jeun cible < 5,6 mmol/L

^a Une valeur d'HbA1c de 7,0 % (DCCT) correspond à 53,0 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 8,6 mmol/L)

^b Une valeur d'HbA1c de 6,5 % (DCCT) correspond à 47,5 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 7,8 mmol/L)

Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide 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 dulaglutide 1,5 mg et insuline glargine.

En association avec un sulfamide hypoglycémiant

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.

Tableau 6. Résultats d'une étude de 24 semaines contrôlée *versus* placebo comparant le dulaglutide en association avec le glimépiride

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

^{‡‡} 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

^a Une valeur d'HbA1c de 7,0 % (DCCT) correspond à 53,0 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 8,6 mmol/L)

^b Une valeur d'HbA1c de 6,5 % (DCCT) correspond à 47,5 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 7,8 mmol/L)

Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide 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 le dulaglutide ni avec le placebo.

En association avec un inhibiteur du SGLT2 avec ou sans metformine

La sécurité et l'efficacité du dulaglutide en association avec un inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) (96 % avec et 4 % sans metformine) ont été étudiées dans une étude d'une durée de 24 semaines contrôlée *versus* placebo. Le traitement par Trulicity 0,75 mg ou Trulicity 1,5 mg en association avec un iSGLT2 a entraîné une réduction statistiquement significative de l'HbA1c par rapport au placebo associé à un iSGLT2 au bout de 24 semaines. Avec Trulicity 0,75 mg et 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.

Tableau 7. Résultats d'une étude de 24 semaines contrôlée *versus* placebo comparant le dulaglutide en association avec un iSGLT2

	HbA1c à l'inclusion	Changement moyen de l'HbA1c	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement de la glycémie à jeun	Changement du poids corporel
	(%)	(%)	< 7,0 % [^] (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b	(mmol/L)	(kg)
24 semaines						
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 141)	8,05	-1,19 ^{‡‡}	58,8 ^{‡‡}	38,9 ^{**}	-1,44	-2,6
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 142)	8,04	-1,33 ^{‡‡}	67,4 ^{‡‡}	50,8 ^{**}	-1,77	-3,1
Placebo (n=140)	8,05	-0,51	31,2	14,6	-0,29	-2,3

‡‡ 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 patients qui ont arrêté le traitement avant les 24 semaines ont été considérés comme n'atteignant pas la cible.

^a Une valeur d'HbA1c de 7,0 % (DCCT) correspond à 53,0 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 8,6 mmol/L)

^b Une valeur d'HbA1c de 6,5 % (DCCT) correspond à 47,5 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 7,8 mmol/L)

Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide 0,75 mg, le dulaglutide 1,5 mg et le placebo ont été respectivement de 0,15, 0,16 et 0,12 épisode/patient/an. Une hypoglycémie sévère a été rapportée chez un patient avec le dulaglutide 0,75 mg en association avec un iSGLT2, et aucune n'a été rapportée avec le dulaglutide 1,5 mg ni avec le placebo.

En association avec la metformine et la pioglitazone

Dans une étude contrôlée *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 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 des taux cibles d'HbA1c < 7,0 % ou ≤ 6,5 %.

Tableau 8. 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 % (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b		
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 µg 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 µg deux fois par jour (n = 276)	8,07	-0,80	49,2	34,6	-1,03	-0,80

- †† valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparé à l'exénatide, évaluée seulement pour l'HbA1c
- ‡‡ valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,001, pour la supériorité du dulaglutide comparé 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 µg deux fois par jour pendant les 4 premières semaines, puis de 10 µg deux fois par jour par la suite
- ^a Une valeur d'HbA1c de 7,0 % (DCCT) correspond à 53,0 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 8,6 mmol/L)
- ^b Une valeur d'HbA1c de 6,5 % (DCCT) correspond à 47,5 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 7,8 mmol/L)

Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide 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 9).

Tableau 9. Résultats d'une étude de 28 semaines comparant le dulaglutide au placebo en association avec de l'insuline glargine titrée

	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 % (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b		
28 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine et insuline glargine (n = 150)	8,41	-1,44 ^{‡‡}	66,7 ^{‡‡}	50,0 ^{**}	-2,48 ^{‡‡}	-1,91 ^{‡‡}
Placebo une fois par semaine et insuline glargine (n = 150)	8,32	-0,67	33,3	16,7	-1,55	0,50

‡‡ 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

^a Une valeur d'HbA1c de 7,0 % (DCCT) correspond à 53,0 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 8,6 mmol/L)

^b Une valeur d'HbA1c de 6,5 % (DCCT) correspond à 47,5 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne :

7,8 mmol/L)

Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide 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 le dulaglutide 1,5 mg en association à l'insuline glargine, et aucune n'a été rapportée avec le placebo.

En association avec l'insuline prandiale, avec ou sans metformine

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 supérieur 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 ≤ 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.

Tableau 10. Résultats d'une étude contrôlée de 52 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 % (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b		
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

^{††} valeur de p unilatérale ajustée pour tests multiples < 0,025, pour la supériorité du dulaglutide comparé à l'insuline glargine, évaluée seulement pour l'HbA1c

[#] p < 0,05, ^{##} p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe insuline glargine

⁺ Les doses d'insuline glargine ont été ajustées en utilisant un algorithme avec une glycémie à jeun cible inférieure à 5,6 mmol/L

- ^a Une valeur d'HbA1c de 7,0 % (DCCT) correspond à 53,0 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 8,6 mmol/L)
- ^b Une valeur d'HbA1c de 6,5 % (DCCT) correspond à 47,5 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 7,8 mmol/L)

Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide 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 dulaglutide 1,5 mg, sept du groupe dulaglutide 0,75 mg et quinze du groupe insuline glargine.

Glycémie à jeun

Le traitement par dulaglutide a entraîné des réductions significatives de la glycémie à jeun par rapport à la valeur à l'inclusion. La majeure partie de l'effet sur la glycémie à jeun a été observée à 2 semaines du début du traitement. L'amélioration de la glycémie à jeun s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude la plus longue, à savoir 104 semaines.

Glycémie post-prandiale

Le traitement par dulaglutide a entraîné une diminution significative de la glycémie post-prandiale moyenne à la fin de la période d'évaluation principale par rapport à la valeur à l'inclusion (variations de -1,95 mmol/L à -4,23 mmol/L).

Fonctionnement des cellules bêta

Les études cliniques avec le dulaglutide ont fait état d'une amélioration du fonctionnement des cellules bêta, mesurée par l'évaluation du modèle d'homéostasie (HOMA2-%B). L'effet sur le fonctionnement des cellules bêta s'est maintenu jusqu'à la fin de l'étude la plus longue, à savoir 104 semaines.

Poids corporel

Trulicity 1,5 mg a été associé à une baisse soutenue du poids sur toute la durée des études (entre la valeur à l'inclusion et la fin de la période d'évaluation finale entre -0,35 kg et -2,90 kg). Les changements du poids corporel observés avec Trulicity 0,75 mg étaient compris entre 0,86 kg et -2,63 kg. Une diminution du poids corporel a été observée chez les patients traités par dulaglutide, indépendamment de la présence de nausées, bien que la diminution ait été numériquement plus importante dans le groupe de patients avec nausées.

Questionnaire patients

Le dulaglutide a été associé à une amélioration significative de la satisfaction à l'égard du traitement par rapport à l'exénatide deux fois par jour. De plus, la fréquence perçue de l'hyperglycémie et de l'hypoglycémie a été significativement plus faible par rapport à l'exénatide deux fois par jour.

Pression artérielle

L'effet du dulaglutide sur la pression artérielle, mesuré par la surveillance continue de la pression artérielle en ambulatoire, a été évalué dans une étude de 755 patients ayant un diabète de type 2. Le traitement par dulaglutide a permis d'obtenir des réductions de la pression artérielle systolique (PAS) (différence de -2,8 mmHg par rapport au placebo) au bout de 16 semaines. Aucune différence n'a été observée sur la pression artérielle diastolique (PAD). Des résultats similaires pour la PAS et la PAD ont été obtenus à 26 semaines au temps d'évaluation final de l'étude.

Évaluation cardiovasculaire

Méta-analyse des études de phases 2 et 3

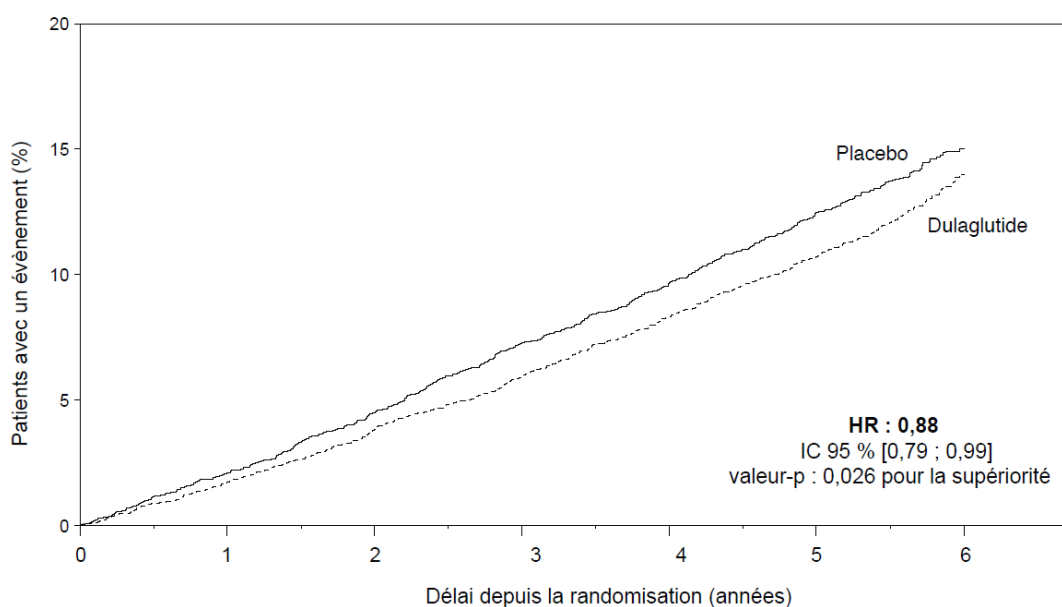
Dans une méta-analyse des études d'enregistrement de phases 2 et 3, 51 patients au total (dulaglutide : 26 [N = 3 885] ; tous comparateurs confondus : 25 [N = 2 125]) ont présenté au moins un événement cardiovasculaire (CV) (décès de causes CV, infarctus du myocarde (IDM) non-fatal, accident vasculaire cérébral (AVC) non-fatal ou hospitalisation pour angor instable). Les résultats montrent une absence d'augmentation du risque CV avec le dulaglutide par rapport aux traitements habituels (HR : 0,57 ; IC : [0,30, 1,10]).

Etude d'évènements cardiovasculaires

L'étude d'évènements cardiovasculaires à long terme de Trulicity était un essai clinique contrôlé *versus* placebo, en double aveugle. Les patients ayant un diabète de type 2 ont été randomisés pour recevoir soit Trulicity 1,5 mg (4 949) soit du placebo (4 952), tous deux en association avec la prise en charge thérapeutique standard du diabète de type 2 (la dose de 0,75 mg n'a pas été administrée dans cette étude). La durée de suivi médiane de l'étude était de 5,4 ans.

L'âge moyen était de 66,2 ans, l'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 32,3 kg/m² et 46,3 % des patients étaient des femmes. 3 114 (31,5 %) patients avait une maladie CV établie. Le taux d'HbA1c médian à l'inclusion était de 7,2 %. Le bras de traitement Trulicity incluait des patients ≥ 65 ans (n = 2 619) et ≥ 75 ans (n = 484), et des patients avec une insuffisance rénale légère (n = 2 435), modérée (n = 1 031) ou sévère (n = 50).

Le critère principal était le délai de survenue depuis la randomisation du premier évènement CV majeur (MACE) : décès de causes CV, infarctus du myocarde non-fatal, ou accident vasculaire cérébral non-fatal. Trulicity était supérieur dans la prévention du MACE par rapport au placebo (Figure 1). Chaque composant du MACE a contribué à la réduction du MACE, comme le montre la Figure 2.



Nombre de patients à risque

Placebo	4952	4791	4625	4437	4275	3575	742
Dulaglutide	4949	4815	4670	4521	4369	3686	741

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier du délai de première survenue du critère composite MACE : décès de causes CV, infarctus du myocarde non-fatal ou accident vasculaire cérébral non-fatal, dans l'étude d'évènements cardiovasculaires à long terme du dulaglutide

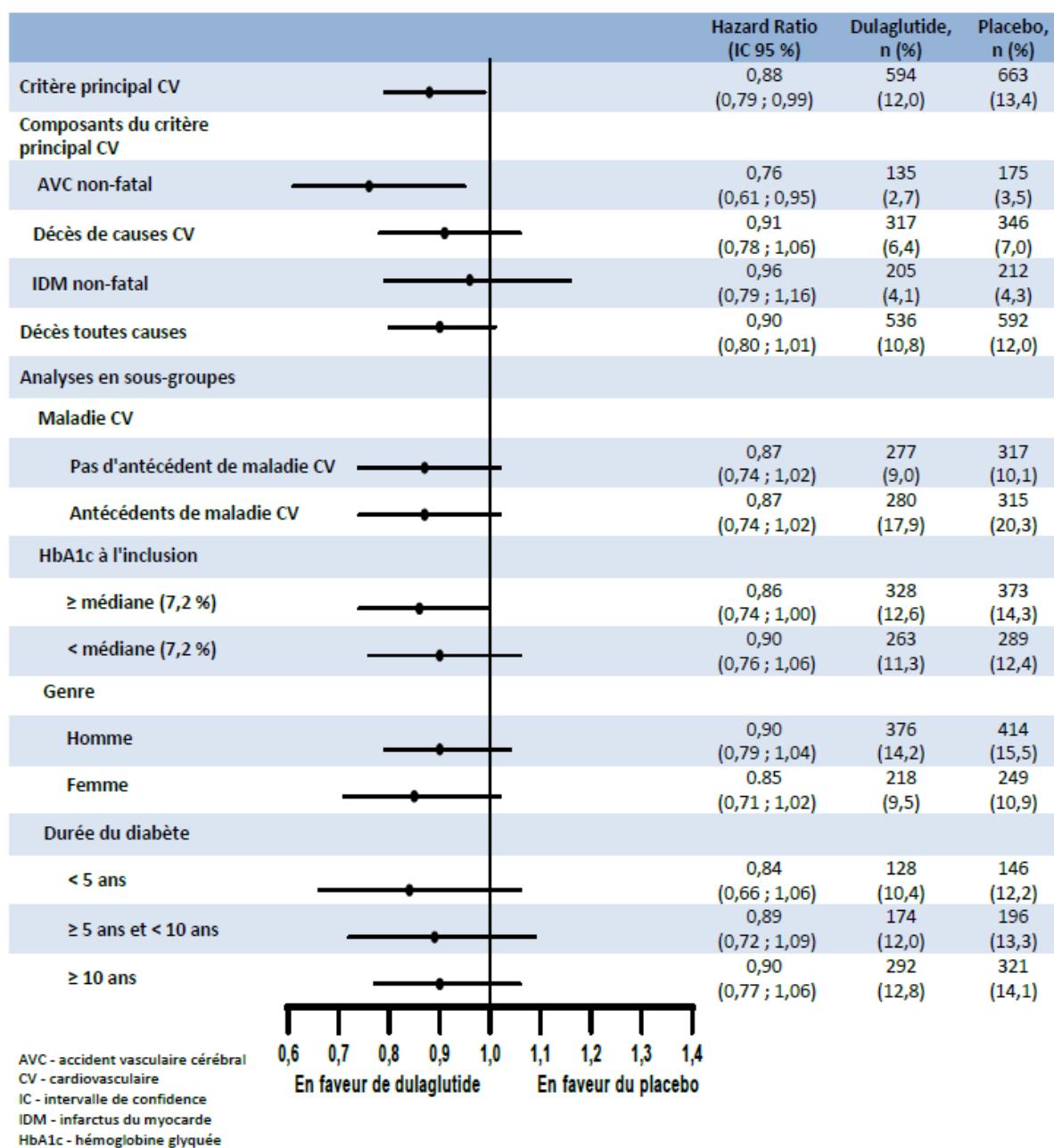


Figure 2. Analyses des évènements cardiovasculaires individuellement par type, des décès toutes causes, et homogénéité de l'effet sur le critère principal quel que soit le sous-groupe

Une diminution significative et durable des taux d'HbA1c entre l'inclusion et le 60^{ème} mois a été observée pour Trulicity *versus* placebo, en association avec la prise en charge thérapeutique standard (-0,29 % *versus* 0,22 % ; différence de traitement estimée -0,51 % [-0,57 ; -0,45] ; p < 0,001). Il y a eu significativement moins de patients ayant reçu un traitement anti-hyperglycémique additionnel dans le groupe Trulicity par rapport au placebo (Trulicity : 2 086 [42,2 %] ; placebo : 2 825 [57,0 %] ; p < 0,001).

Dulaglutide 4,5 mg, 3 mg et 1,5 mg en association avec la metformine

La sécurité et l'efficacité du dulaglutide 3 mg et 4,5 mg une fois par semaine par rapport au dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine, en association avec la metformine, ont été étudiées dans une étude de 52 semaines. A 36 semaines, Trulicity 3 mg et 4,5 mg étaient tous les 2 supérieurs à Trulicity 1,5 mg sur la réduction des taux d'HbA1c et du poids corporel. Le pourcentage de patients aux taux cibles d'HbA1c < 7,0 % ou ≤ 6,5 % à 36 semaines était plus élevé avec Trulicity 3 mg et Trulicity 4,5 mg. La proportion de patients ayant atteint ≥ 5 % de baisse du poids corporel par rapport

à la valeur à l'inclusion était respectivement de 31 %, 40 % et 49 % pour Trulicity 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg. Ces effets se sont maintenus jusqu'à 52 semaines.

Tableau 11. Résultats d'une étude contrôlée avec comparateur actif comparant 3 doses de dulaglutide

	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 % (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b		
36 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 612)	8,64	-1,53	57,0	38,1	-2,45	-3,1
Dulaglutide 3 mg une fois par semaine (n = 616)	8,63	-1,71 [#]	64,7 [#]	48,4 ^{††}	-2,66	-4,0 [#]
Dulaglutide 4,5 mg une fois par semaine (n = 614)	8,64	-1,87 ^{##}	71,5 [#]	51,7 ^{††}	-2,90 [#]	-4,7 ^{##}
52 semaines						
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 612)	8,64	-1,52	58,6	40,4	-2,39	-3,5
Dulaglutide 3 mg une fois par semaine (n = 616)	8,63	-1,71 [‡]	65,4 [‡]	49,2 [‡]	-2,70 [‡]	-4,3 [‡]
Dulaglutide 4,5 mg une fois par semaine (n = 614)	8,64	-1,83 ^{††}	71,7 ^{††}	51,3 ^{††}	-2,92 ^{††}	-5,0 ^{††}

[#] p < 0,05, ^{##} p < 0,001 pour la supériorité par rapport au dulaglutide 1,5 mg, valeurs de p ajustées avec une erreur globale de type I contrôlée

[‡] p < 0,05, ^{††} p < 0,001 par rapport au dulaglutide 1,5 mg

^a Une valeur d'HbA1c de 7,0 % (DCCT) correspond à 53,0 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 8,6 mmol/L)

^b Une valeur d'HbA1c de 6,5 % (DCCT) correspond à 47,5 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 7,8 mmol/L)

Les résultats correspondent à l'effet du traitement (l'analyse est basée sur des modèles mixtes pour des mesures répétées ou de la régression logistique longitudinale).

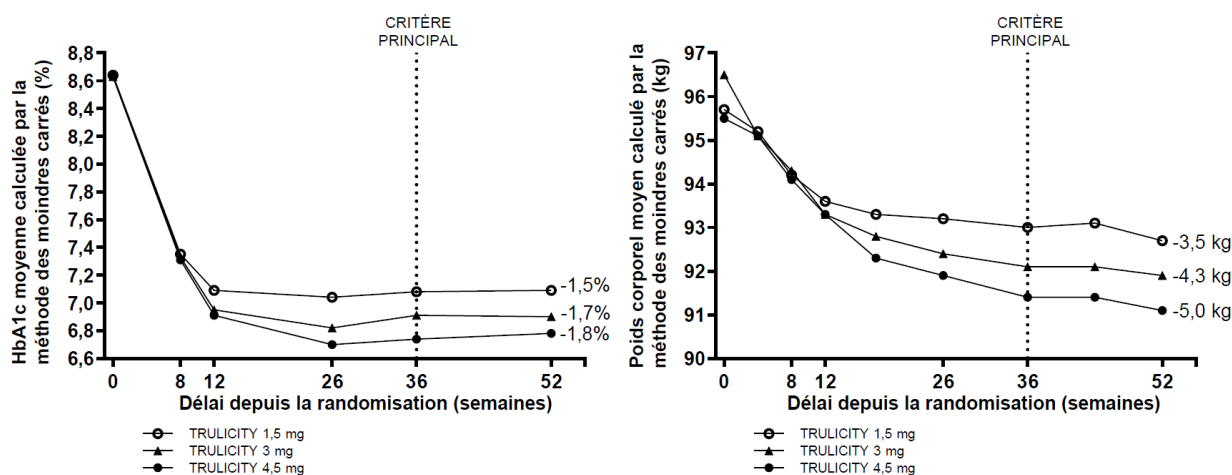


Figure 3. Variations moyennes de l'HbA1c (%) et du poids corporel (kg) à 52 semaines par rapport aux valeurs à l'inclusion

Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg ont été respectivement de 0,07, 0,05 et 0,07 épisodes/patient/an. Une hypoglycémie sévère a été rapportée chez un patient traité par dulaglutide 1,5 mg et chez un patient traité par dulaglutide 4,5 mg, et aucune n'a été rapportée chez les patients traités par dulaglutide 3 mg.

Populations spéciales

Utilisation chez des patients atteints d'insuffisance rénale

Dans une étude de 52 semaines, Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg ont été comparés à l'insuline glargine titrée en association avec l'insuline lispro prandiale pour étudier l'effet sur le contrôle glycémique et la sécurité des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (DFGe [selon CKD-EPI] < 60 et ≥ 15 mL/min/1,73m²). Les patients ont arrêté leur traitement préalable par insuline lors de la randomisation. A l'inclusion, le DFGe global moyen était de 38 mL/min/1,73m² ; 30 % des patients avaient un DFGe < 30 mL/min/1,73m².

Au bout des 26 semaines, Trulicity 1,5 mg et 0,75 mg ont démontré une non-infériorité par rapport à l'insuline glargine dans l'abaissement des taux d'HbA1c et cet effet était maintenu à la fin des 52 semaines. Le pourcentage de patients ayant atteint les taux cibles d'HbA1c < 8,0 % au bout de 26 et 52 semaines était similaire avec les 2 dosages de dulaglutide et l'insuline glargine.

Tableau 12. Résultats d'une étude contrôlée de 52 semaines avec comparateur actif comparant 2 dosages de dulaglutide à l'insuline glargine (chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère)

	HbA1c à l'inclusion (%)	Changement moyen de l'HbA1c (%)	Patients atteignant une HbA1c cible < 8,0 % (%) ^a	Changement de la glycémie à jeun (mmol/L)	Changement du poids corporel (kg)
26 semaines					
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 192)	8,60	-1,19 [†]	78,3	1,28 ^{##}	-2,81 ^{##}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 190)	8,58	-1,12 [†]	72,6	0,98 ^{##}	-2,02 ^{##}
Insuline glargine ⁺ une fois par jour (n = 194)	8,56	-1,13	75,3	-1,06	1,11
52 semaines					
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 192)	8,60	-1,10 [†]	69,1	1,57 ^{##}	-2,66 ^{##}
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 190)	8,58	-1,10 [†]	69,5	1,15 ^{##}	-1,71 ^{##}
Insuline glargine ⁺ une fois par jour (n = 194)	8,56	-1,00	70,3	-0,35	1,57

[†] valeur de p unilatérale < 0,025, pour la non-infériorité du dulaglutide comparé à l'insuline glargine

^{##} p < 0,001 pour la comparaison du groupe dulaglutide au groupe insuline glargine

⁺ Les doses d'insuline glargine ont été ajustées en utilisant un algorithme avec une glycémie à jeun cible ≤ 8,3 mmol/L

^a Une valeur d'HbA1c de 8,0 % (DCCT) correspond à 63,9 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 10,1 mmol/L)

Les taux d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide 1,5 mg, le dulaglutide 0,75 mg et l'insuline glargine ont été respectivement de 4,44, 4,34 et 9,62 épisodes/patient/an. Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été observé avec le dulaglutide 1,5 mg. Une hypoglycémie sévère a été signalée chez six patients du groupe dulaglutide 0,75 mg et chez dix-sept patients du groupe insuline glargine. Le profil de sécurité du dulaglutide chez des patients atteints d'insuffisance rénale était similaire à celui observé dans les autres études avec le dulaglutide .

Utilisation dans la population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg une fois par semaine chez les enfants et adolescents âgés de 10 ans et plus ont été comparées au placebo en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique seuls, avec ou sans metformine et/ou insuline basale. La période en double aveugle contrôlée contre placebo a duré 26 semaines, après quoi les patients assignés au placebo ont commencé 26 semaines de traitement en ouvert avec le dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine et les patients assignés au dulaglutide ont continué le dulaglutide en ouvert à la dose qui leur avait été assignée. À 26 semaines, le dulaglutide était supérieur au traitement placebo pour réduire l'HbA1c.

Tableau 13. Résultats glycémiques chez les patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus ayant un diabète de type 2, avec un contrôle glycémique inadéquat malgré un régime alimentaire et une activité physique (avec ou sans metformine et/ou insuline basale)

	HbA1c à l'inclusion	Changement moyen de l'HbA1c	Patients atteignant une HbA1c cible		Changement moyen de la glycémie à jeun	Changement moyen de l'IMC
	(%)	(%)	< 7,0 % (%) ^a	≤ 6,5 % (%) ^b	(mmol/L)	(kg/m ²)
26 semaines						
Dulaglutide (combinés) ^c (n = 103)	8,0	-0,8 ^{##}	51,5 ^{##}	41,8 ^{‡‡}	-1,1 ^{##}	-0,1
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 51)	7,9	-0,6 ^{##}	54,9 ^{##}	43,1 ^{‡‡}	-0,7 [#]	-0,2
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 52)	8,2	-0,9 ^{##}	48,1 ^{##}	40,4 ^{‡‡}	-1,4 ^{##}	-0,1
Placebo une fois par semaine (n = 51)	8,1	0,6	13,7	9,8	1,0	0,0
52 semaines^d						
Dulaglutide (combinés) ^c (n = 103)	8,0	-0,4	59,5	45,2	-0,63	0,1
Dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine (n = 51)	7,9	-0,2	65,0	55,0	-0,21	0,0
Dulaglutide 1,5 mg une fois par semaine (n = 52)	8,2	-0,6	54,6	36,4	-0,95	0,1
Placebo/dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine ^e (n = 51)	8,1	-0,1	50,0	29,4	0,24	-0,2

[#] p < 0,05 ; ^{##} p < 0,001 pour la supériorité comparée au placebo, valeurs de p ajustées avec une erreur globale de type I contrôlée.

[‡] p < 0,05 ; ^{‡‡} p < 0,001 pour la supériorité comparée au placebo.

^a Une valeur d'HbA1c de 7,0 % (DCCT) correspond à 53,0 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 8,6 mmol/L)

^b Une valeur d'HbA1c de 6,5 % (DCCT) correspond à 47,5 mmol/mol (IFCC) (glycémie moyenne : 7,8 mmol/L)

^c Résultats combinés pour Trulicity 0,75 mg et 1,5 mg. La comparaison des deux doses ensemble et individuellement avec le placebo a été préspecifiée avec une erreur globale de type I contrôlée.

^d Les estimations d'efficacité au critère d'évaluation principal (26 semaines) sont basées sur l'estimation du régime de traitement, tandis que les estimations à la fin de l'extension en ouvert (52 semaines) sont basées sur l'estimation d'efficacité.

^e Les patients assignés au placebo pendant la période initiale en double aveugle de 26 semaines ont commencé le traitement par dulaglutide 0,75 mg une fois par semaine pendant la période de suivi en ouvert de 26 semaines.

PHARMACOCINETIQUE

Absorption

Après l'administration sous-cutanée chez des patients ayant un diabète de type 2, le dulaglutide a atteint les concentrations plasmatiques maximales au bout de 48 heures. Les expositions maximales moyennes (C_{max}) et totales (ASC) ont été d'environ 114 ng/mL et 14 000 ng·h/mL, respectivement, après plusieurs injections sous-cutanées de doses de 1,5 mg de dulaglutide chez des patients ayant un diabète de type 2. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes 2 à 4 semaines après l'administration hebdomadaire de dulaglutide (1,5 mg). Les expositions après administration sous-cutanée de doses uniques de dulaglutide (1,5 mg) dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras ont été comparables. La biodisponibilité moyenne absolue du dulaglutide après l'administration sous-cutanée de doses uniques de 1,5 mg et de 0,75 mg a été respectivement de 47 % et 65 %. Les biodisponibilités absolues des doses 3 mg et 4,5 mg ont été estimées similaires à celles du 1,5 mg même si elles n'ont pas été spécifiquement étudiées. Sur la gamme des doses allant de 0,75 mg à 4,5 mg, l'augmentation de la concentration de dulaglutide était approximativement proportionnelle.

Distribution

Dans la population étudiée, le volume de distribution central apparent a été de 3,09 L en moyenne et le volume de distribution périphérique apparent a été de 5,98 L en moyenne.

Biotransformation

Le dulaglutide est supposé être dégradé en différents acides aminés qui le composent par les voies cataboliques générales des protéines.

Élimination

La clairance apparente moyenne du dulaglutide dans la population étudiée a été de 0,142 L/h et la demi-vie d'élimination a été d'approximativement 5 jours.

Populations particulières

Patients âgés

L'âge n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du dulaglutide.

Sexe et origine ethnique

Le sexe et l'origine ethnique n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du dulaglutide.

Poids corporel et indice de masse corporelle

Les analyses pharmacocinétiques ont mis en évidence une relation inverse statistiquement significative entre le poids corporel ou l'indice de masse corporelle (IMC) et l'exposition au dulaglutide, en dépit de l'absence d'impact cliniquement significatif du poids ou de l'IMC sur le contrôle de la glycémie.

Insuffisants rénaux

Les paramètres pharmacocinétiques du dulaglutide ont été évalués dans une étude de pharmacologie clinique et ont été généralement similaires chez les sujets en bonne santé et les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère ($Cl_{Cr} < 30$ mL/min), y compris une insuffisance rénale terminale (nécessitant une dialyse). De plus, dans une étude clinique de 52 semaines chez des patients ayant un diabète de type 2 et une insuffisance rénale modérée à sévère (DFGe [selon CKD-EPI] < 60 et ≥ 15 mL/min/1,73m²), le profil pharmacocinétique de Trulicity 0,75 mg et 1,5 mg une fois par semaine était similaire à celui démontré dans les études cliniques précédentes. Cette étude n'incluait aucun patient avec une insuffisance rénale terminale.

Insuffisants hépatiques

Les paramètres pharmacocinétiques du dulaglutide ont été évalués dans une étude de pharmacologie clinique, dans laquelle des sujets atteints d'insuffisance hépatique ont présenté des baisses statistiquement significatives de l'exposition au dulaglutide pouvant atteindre 30 % à 33 % respectivement pour la C_{max} et l'ASC par rapport aux témoins contrôles. Le t_{max} du dulaglutide était allongé à mesure de l'aggravation de l'insuffisance hépatique. Néanmoins, aucune tendance concernant l'exposition au dulaglutide n'a été observée en ce qui concerne le degré d'insuffisance hépatique. Ces effets n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs.

Population pédiatrique

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg à partir des données de 128 patients pédiatriques (âgés de 10 à moins de 18 ans) ayant un diabète de type 2. L'ASC chez les patients pédiatriques était d'environ 37 % inférieure à celle des patients adultes. Cependant, cette différence n'a pas été jugée cliniquement significative.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Lors d'une étude de carcinogénicité d'une durée de 6 mois réalisée chez des souris transgéniques, aucune réponse tumorigène n'a été observée. Lors d'une étude de carcinogénicité à 2 ans menée chez des rats soumis à une exposition clinique ≥ 3 fois l'exposition clinique humaine avec le dulaglutide 4,5 mg par semaine, le dulaglutide a entraîné des augmentations statistiquement significatives, doses dépendantes, de l'incidence de tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes et carcinomes combinés). La signification clinique de ces résultats n'est pas encore connue.

Lors d'études sur la fertilité, une diminution du nombre de corps jaunes et un allongement du cycle œstral ont été observés, à des doses associées à une diminution de la consommation d'aliments et du gain de poids corporel chez les animaux femelles ; en revanche, aucun effet sur l'indice de fertilité et la conception ou le développement embryonnaire n'a été observé. Dans les études de toxicologie de la reproduction, des effets sur le squelette ainsi qu'une baisse du poids fœtal ont été observés chez le rat et le lapin à des expositions au dulaglutide de 5 à 18 fois supérieures aux doses cliniques proposées ; en revanche, aucune malformation fœtale n'a été observée. Le traitement des rats femelles pendant toute la gestation et la lactation a entraîné des déficits de mémoire chez la progéniture femelle, à des expositions 7 fois supérieures à la dose clinique proposée. La posologie du dulaglutide chez des jeunes rats mâles et femelles n'a pas entraîné de déficits de mémoire à 38 fois la plus haute exposition humaine.

INCOMPATIBILITES

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

DUREE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Lors de l'utilisation

Trulicity peut être conservé en dehors du réfrigérateur pendant une durée maximale de 14 jours à une température ne dépassant pas 30°C.

NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Seringue en verre (type I) contenue dans un stylo jetable.
Chaque stylo pré-rempli contient 0,5 mL de solution.
Boîtes de 4 stylos pré-remplis.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l'utilisation

Le stylo pré-rempli est à usage unique.
Suivre attentivement les instructions d'utilisation du stylo, jointes à la notice.
Trulicity ne doit pas être utilisé si la solution contient des particules ou si elle est trouble et/ou décolorée.
Trulicity ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

LISTE I

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES / PRISE EN CHARGE

EU/1/14/956/002 : **Trulicity 0,75 mg, solution injectable en stylo pré-rempli** - boîte de 4 stylos pré-remplis - CIP 34009 **300 037 3 2** - code UCD : 3400894120988 - Prix : 80,12 €
EU/1/14/956/007 : **Trulicity 1,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli** - boîte de 4 stylos pré-remplis - CIP 34009 **300 037 6 3** - code UCD : 3400894121060 - Prix : 80,12 €
EU/1/14/956/012 : **Trulicity 3 mg, solution injectable en stylo pré-rempli** - boîte de 4 stylos pré-remplis - CIP 34009 **302 164 5 3** - code UCD : 3400890008846 - Prix : 80,12 €
EU/1/14/956/015 : **Trulicity 4,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli** - boîte de 4 stylos pré-remplis - CIP 34009 **302 164 8 4** - code UCD : 3400890008853 - Prix : 80,12 €

Chez l'adulte :

Remb. Séc. Soc. à 65 % et agréé Collect. dans les indications suivantes :

« Traitement de l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie, en association avec d'autres hypoglycémifiants, 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, uniquement :

- en bithérapie avec la metformine ;
- en trithérapie avec la metformine et l'insuline ;
- en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémifiant. »

Chez les patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus :

Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 6 mars 2023.

Date de dernière révision : 6 mars 2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

LILLY FRANCE

24 boulevard Vital Bouhot

CS 50004

92521 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX

Tél. : 01.55.49.34.34

www.lilly.fr

Information Médicale et Pharmacovigilance :

N° vert : 0.800.00.36.36 ou Tél. : 01.55.49.32.51

Courriel : informationmedicale@lilly.com

Site web : www.lillymedical.fr

Société par Actions Simplifiée - R.C.S. Nanterre B 609 849 153.

TRULICITY_ML_version1-mars2023