

# LE DULAGLUTIDE (TRULICITY®) EST UN NOUVEL ANALOGUE DU GLP-1 À DURÉE D'ACTION PROLONGÉE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2. COMMENT ? AVEC QUELS RÉSULTATS ?

M. Buyschaert

## Summary

GLP-1 analogs are nowadays a validated treatment in type 2 diabetes, due to both their glycemic and extraglycemic effects. Dulaglutide (Trulicity®) is a new long-acting analog. Treatment pattern is characterized by once-weekly injection of 1.5 (or 0.75) mg.

The aim of this article is to review recent results of the AWARD program and to discuss the position of this new agent in a modern therapeutic approach of type 2 diabetes.

## KEYWORDS

Type 2 diabetes, treatment, GLP-1 analogs, dulaglutide

Les analogues du GLP-1 occupent aujourd'hui une place importante dans le traitement du diabète de type 2, sachant leurs effets glycémiques et extraglycémiques. Le dulaglutide (Trulicity®) est un nouvel analogue à longue durée d'action à injecter une fois par semaine à la dose de 1.5 (ou 0.75) mg.

L'objectif de l'article est de revoir les résultats, en particulier du programme AWARD, et de discuter la place de ce médicament dans l'algorithme thérapeutique moderne.

## What is already known about the topic?

Several GLP-1 analogs are already available. They differ by their molecular structure and half-life. The position of these agents is now validated, as a consequence of their efficiency.

## What does this article bring up for us?

Dulaglutide is a new GLP-1 long-acting analog. We review the characteristics of this agent as well as the results of recent clinical trials.

## Que savons-nous à ce propos ?

Nous disposons déjà dans l'arsenal de traitement du diabète de type 2 de plusieurs analogues du GLP-1. Ils se différencient par leur structure moléculaire et leur demi-vie. La place de ces médicaments est aujourd'hui validée, sachant leur efficacité.

## Que nous apporte cet article ?

Le dulaglutide est un nouvel analogue du GLP-1 à longue durée d'action. Nous revoyons les caractéristiques de ce médicament et analysons les résultats de tous les essais cliniques récents

L'International Diabetes Federation recensait en décembre 2015 415 millions de personnes diabétiques dans le monde, soit une prévalence de 8.8 %. La majorité de ces malades (80-90 %) présentait un diabète de type 2 (non insulino-dépendant) (1). Par-delà ce constat épidémiologique - préoccupant -, il est aujourd'hui unanimement reconnu par la communauté scientifique qu'une hyperglycémie chronique chez ces sujets est associée au développement quasi inexorable de complications micro - et macrovasculaires et/ou neurologiques (2-4). Ceci étant, un ensemble d'essais interventionnels a démontré, *a contrario*, qu'une « excellence glycémique », initiée dès le diagnostic de diabète, permettait d'éviter de telles lésions, y compris cardiovasculaires (5,6). Ce sont ces études, en particulier la *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) qui ont définitivement ancré le concept d'optimisation glycémique qui, décliné en termes d'hémoglobine glycatée (HbA<sub>1c</sub>), sacralisait une valeur cible inférieure ou égale à 7.0 %, même s'il y a aujourd'hui des « nuances » dans le contexte d'une « personnalisation » de la prise en charge (5,7).

Pour atteindre cet objectif, les praticiens disposent en 2016 d'une palette riche en médicaments hypoglycémisants efficaces (8,9). Eu égard à leur mode d'action et à leurs effets pluriels (glycémiques/extraglycémiques), les analogues du GLP-1 (GLP-1 RAs pour Glucagon-like-Peptide-1 Receptor Agonists) occupent désormais dans l'algorithme du diabète de type 2 une place privilégiée en deuxième (bithérapie) ou troisième ligne (trithérapie), ou encore en association avec une insuline basale (8,9).

Le but de cet article est de discuter, sur base de résultats très récents de la littérature scientifique, le rôle et l'intérêt potentiel du dulaglutide (Trulicity®), un nouveau GLP-1 RA à durée d'action prolongée, disponible en Belgique depuis mars 2016.

## LES ANALOGUES DU GLP-1 « EN GÉNÉRAL »

L'efficacité thérapeutique des GLP-1 RAs a été établie par un ensemble d'études randomisées ou observationnelles, dont les nôtres (10-13). Leur mécanisme d'action « antihyperglycémique » (qui a déjà fait l'objet d'articles dans la revue *Louvain Médical*) est aujourd'hui parfaitement élucidé (14).

En résumé, ils agissent essentiellement par une augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules B et, dans une moindre mesure, par une amélioration de la sensibilité à l'insuline (15). Le bénéfice glycémique subséquent est obtenu sans aucune majoration du risque d'hypoglycémie, sachant que l'action des GLP-1 RAs est « glucodépendante ». Contribuent également à l'amélioration du contrôle glycémique une inhibition (elle aussi glucodépendante) de la sécrétion de glucagon par les cellules A des îlots ainsi qu'une diminution de l'appétit et un ralentissement de la vitesse de vidange gastrique (14).

Les dividendes de ces effets métaboliques et cliniques sont une réduction de l'HbA<sub>1c</sub>, généralement de l'ordre de 1.0 à 1.5 % (sans augmentation des hypoglycémies) et une perte pondérale de 2 à 4 kgs. Plusieurs études rapportent également une baisse de la pression artérielle systolique ainsi qu'une amélioration du profil lipidique en termes de LDL-cholestérol et de triglycérides (12). Il est intéressant de mentionner certains bénéfices collatéraux de l'administration de ces médicaments comme une régression de la stéatose hépatique ou, comme nous l'avons publié, des lésions de psoriasis chez des sujets diabétiques de type 2 (16).

Les données de la littérature convergent donc pour justifier la place actuelle des GLP-1 RAs dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

En Belgique, comme l'indique le tableau 1, nous disposons en 2016 de six molécules de GLP-1 RAs. Elles se différencient par leur structure et leur durée d'action qui varient de quelques heures à plusieurs jours.

**Tableau 1. Inventaire des analogues du GLP-1 disponibles en Belgique en 2016**

Composé	Nom commercial	Dosage	Demi-vie	Administration (sous-cutanée)	Programmes d'études ou essais
exenatide	Byetta®	5/10 µg	2,4 h	2x/jour	Refs 10,11
lixisenatide	Lyxumia®	10/20 mg	2,7 – 4,3 h	1x/jour	GetGoal
liraglutide	Victoza®	0,6/1,2/1,8 mg	13 h	1x/jour	LEAD
exenatide (once weekly)	Bydureon®	2 mg	7 – 14 j	1x/semaine	DURATION
albiglutide	Eperzan®	30/50 mg	6 – 7 j	1x/semaine	HARMONY
dulaglutide	Trulicity®	0,75/1,5 mg	4,7 j	1x/semaine	AWARD

## PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU DULAGLUTIDE (TRULICITY®)

Le dulaglutide est constitué de deux chaînes de GLP-1 modifié (résistant à la dégradation par les enzymes dipeptidyl-peptidase-4 [DPP-4]), liées de manière covalente par un pont peptidique à la chaîne lourde (fragment Fc) d'une immunoglobuline humaine (Ig G4). Les séquences GLP-1 ont une homologie d'environ 90 % avec le GLP-1 natif (3 acides aminés de différence), ce qui les rend très peu immunogènes (17,18).

L'absorption à partir du tissu sous-cutané de la molécule est ralentie, sachant sa grande taille qui limite aussi sa clairance rénale. Il en résulte une demi-vie de l'ordre de 4.7 jours, autorisant un traitement par une seule injection hebdomadaire. Par ailleurs, l'insuffisance rénale ne constitue pas une contre-indication médicale. Le médicament est disponible en Belgique, administré par voie sous-cutanée aux doses de 0.75 et 1.5 mg par semaine. La seringue du stylo-injecteur contient déjà le produit « actif », ce qui évite toute manipulation par le patient pour reconstituer *in situ* l'analogue du GLP-1.

## SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX EFFETS THÉRAPEUTIQUES DU DULAGLUTIDE

### 1. Dans le champ glycémique

Au cours des deux dernières années, plusieurs études randomisées dans le cadre du programme AWARD (pour Assesment of Weekly Administration of LY 2189265 [dulaglutide] in Diabetes) ont démontré un remarquable effet antihyperglycémiant du dulaglutide aux doses de 0.75 mg et de 1.5 mg/semaine tant sur les glycémies à jeun que sur les profils glycémiques (8 mesures par jour) et le taux d'HbA<sub>1c</sub>. Le tableau 2 montre les différents essais cliniques réalisés et les principaux résultats en termes d'HbA<sub>1c</sub> par rapport à un placebo et/ou à un comparateur actif (19-25).

L'objectif primaire de toutes ces études était de démontrer une « non-infériorité » du dulaglutide vs. les comparateurs et, si celle-ci était prouvée, d'identifier son éventuelle « supériorité » statistique. Les durées de suivi variaient de 24 à 52 semaines avec une évaluation de l'objectif primaire à 24-26 ou 52 semaines.

**Tableau 2. ETUDES AWARD**  
**Evolution de l'HbA<sub>1c</sub> sous dulaglutide et comparateurs**

	Semaines (n) avant objectif primaire et [durée totale de l'étude] (semaines)	Traitement background	Comparateur(s)	Δ HbA <sub>1c</sub> (%)				Statistique° (à l'objectif primaire)
				Placebo (P)	Comparateur actif (CA)	D1*	D2*	
AWARD 1	26 [52]	pioglitazone + metformine	placebo/ exenatide	-0.46 [ -	-0.99 -0.80	-1.30 -1.07	-1.51 -1.36 ]	D2-D1 sup vs P et CA (p < 0.001)
AWARD 2	52 [52]	metformine + glimepiride	glargine	-	-0.63	-0.76	-1.08	D2 sup vs CA (p < 0.001) D1 non inf. vs CA (p < 0.001)
AWARD 3	26 [52]	« lifestyle »	metformine	- [ -	-0.56 -0.51	-0.71 -0.55	-0.78 -0.70 ]	D2 sup vs CA (p = 0.002) D1 sup vs CA (p = 0.02)
AWARD 4	26 [52]	insulinothérapie conventionnelle	glargine**	- [ -	-1.41** -1.23**	-1.59** -1.42**	-1.64** -1.48** ]	D2 sup vs CA (p = 0.005) D1 sup vs CA (p = 0.015)
AWARD 5	52 [52]	metformine	placebo/ sitagliptine	-0.03	-0.39	-0.87	-1.10	D2-D1 sup vs P et CA (p < 0.001)
AWARD 6	26 [26]	metformine	liraglutide (1,8 mg)	-	-1.36	-	-1.42	D2 non inf. vs CA (p < 0,001)
AWARD 7	En cours							
AWARD 8	24 [24]	glimepiride	placebo	-0.1	-	-	-1.4	D2 sup vs P (P < 0.001)
AWARD 9	En cours							

\* D1 : dulaglutide 0,75 mg ; D2 : dulaglutide 1,5 mg/semaine

\*\* glargine/dulaglutide ; lispro en injections prandiales

° Les résultats statistiques sont indiqués pour l'objectif primaire ; sup = supériorité ; non inf. = non infériorité statistique vs placebo (P) ou comparateur actif (CA)

Les résultats d'HbA<sub>1c</sub> entre [ ] sont ceux colligés à la fin du suivi quand il ne correspond pas à l'objectif primaire

Comme indiqué dans le tableau 2, la baisse de l'HbA<sub>1c</sub> sous dulaglutide 1.5 mg est habituellement largement supérieure à 1.0 % après 24-52 semaines de suivi. De plus, à cette dose, les auteurs mettent en évidence une supériorité statistique par rapport au placebo et aux comparateurs actifs, y compris l'insuline glargine. Seule exception, dans AWARD 6, Dungan *et al.* comparant chez 599 sujets le dulaglutide (n=299) et le liraglutide (n=300) observent des réductions d'HbA<sub>1c</sub> respectivement de 1.42±0.05 et de 1.36±0.05 %, et concluent à une « non-infériorité » (24). Dans une autre étude, Odawara *et al.* observait cependant après 52 semaines une diminution de l'HbA<sub>1c</sub> plus importante (-0.20 % ; Intervalles de Confiance : -0.39-0.01, p=0.04) sous dulaglutide (0.75 mg/sem) que sous liraglutide (0.9 mg/j) dans une cohorte de patients japonais (26). Le tableau 2 montre également que la réduction d'HbA<sub>1c</sub> reste plus importante sous dulaglutide 0.75 (quoique moindre par rapport au dulaglutide 1.5 mg) que sous un placebo ou comparateur actif. Comme l'illustre enfin ce tableau, les résultats observés à moyen terme (si l'objectif primaire était évalué à 24 ou 26 semaines) étaient consolidés à plus long terme en fin d'étude.

Dans ce contexte, le pourcentage de patients qui atteignent un objectif prédéterminé d'HbA<sub>1c</sub> en fin de suivi est aussi significativement plus élevé sous dulaglutide que sous comparateurs. Pour une cible d'HbA<sub>1c</sub> à 7.0 %, il est proche de 60 % sous dulaglutide 1.5, 33 % sous sitagliptine (AWARD 5) (23), 35 % sous exenatide (AWARD 1) (19), 30.9 % sous glargine (AWARD 4) (22) et 54 % sous metformine (AWARD 3) (21). Par contre, les pourcentages sont comparables dans les cohortes dulaglutide et liraglutide (24).

Ces résultats favorables font suite, *partim*, à une amélioration significative de la sécrétion d'insuline sous dulaglutide vs. les comparateurs, évaluée par HOMA-B, sans qu'il n'y ait de modifications significatives de la sensibilité à l'insuline dans la majorité des essais AWARD.

## 2. Dans le champ extraglycémique

Les études AWARD ont mis en évidence, dans leur ensemble, une perte pondérale sous dulaglutide 1.5 variant de 1.3 à 3.0 kgs au cours du suivi. Elle était significativement plus importante par rapport à celle observée sous sitagliptine (-3.03±0.22 vs. -1.53±0.22 kgs, p<0.001) et sous glargine (-1.87±0.24 vs. +1.44±0.24, p<0.001). Une perte pondérale, habituellement de moindre ampleur, était aussi objectivée sous dulaglutide 0.75 (19-25).

Plusieurs essais, en particulier AWARD 3 et AWARD 5, ont objectivé en fin de suivi une diminution significative de la pression artérielle systolique (de l'ordre de 1.7 à 1.9 mmHg), par rapport à celle mesurée à l'inclusion (20, 22). À l'opposé, il n'a pas été observé de modification de la tension diastolique. Enfin, une légère baisse des taux de LDL-cholestérol et/ou de triglycérides a également été constatée sous dulaglutide, en particulier dans AWARD 1 et AWARD 5 (19-23).

Dungan *et al.*, dans une étude *post hoc* de ce programme AWARD, ont rapporté qu'en égard à un objectif « composite » [HbA<sub>1c</sub> <7.0 %, sans gain pondéral ni hypoglycémie], il y avait une « plus-value » significative du dulaglutide 1.5 par rapport à la metformine, à la sitagliptine, à l'exenatide et à la glargine (27). Ces résultats, et d'autres, contribuent sans doute à une amélioration des index de qualité de vie, comme rapporté par Yu *et al.* en 2015 (28). La simplicité d'utilisation du stylo semi auto-injecteur de Trulicity® liée aussi au fait de ne pas devoir « reconstituer » mécaniquement le produit actif dans la seringue, pourrait également rendre compte de ces résultats.

## EFFETS SECONDAIRES ET SÉCURITÉ

Comme pour les autres GLP-1 RAs, les principaux effets indésirables du dulaglutide sont d'ordre digestif, en particulier en période « post-injection » (48h). Il s'agit le plus souvent, de manière très modérée, de nausées, vomissements, dyspepsie ou diarrhée. C'est au cours des deux premières semaines qu'ils sont mentionnés par 15 à 35 % des patients en fonction de la dose prescrite. Par après, ces symptômes s'amendent et ne sont plus signalés que par 5 à 6 % des sujets. Une augmentation des enzymes pancréatiques (qui restent cependant le plus souvent dans les limites de la normalité) a également été observée sous dulaglutide, sans qu'il n'y ait eu de majoration des cas de pancréatite vs. les groupes comparateurs. Cette observation est en phase avec le point de vue publié en 2014 dans le *New England Journal of Medicine* (29). Sur le plan thyroïdien, aucune élévation des taux de calcitonine plasmatique n'a été constatée au cours du suivi. Il n'y a pas eu d'autres effets secondaires plus fréquents dans les groupes dulaglutide par rapport aux cohortes de comparaison. Il convient néanmoins de signaler, comme pour d'autres GLP-1 RAs surtout à longue durée d'action, une légère augmentation de la fréquence cardiaque, de l'ordre de 2 à 3 pulsations par minute sous Trulicity®. Ceci étant, plusieurs études ou méta-analyses ont conclu à une sécurité cardiovasculaire des GLP-1 Ras (30-32), en particulier du lixisenatide dans un essai vs. placebo chez des patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire, publié par Pfeiffer *et al.* en décembre 2015 (33). En termes immunologiques, il n'a été observé de développement d'anticorps anti-dulaglutide que chez quelques malades (n=10 [2 %] dans AWARD 3) (21). En parallèle, les réactions cutanées au site d'injection n'ont été que très rarement mentionnées comme effets indésirables par les patients.

## DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Les recommandations internationales en Europe et aux U.S.A. ont confirmé en 2016 la place des GLP-1 RAs dans le traitement du diabète de type 2 (8). Ils peuvent dans cet algorithme être associés à la metformine (qui reste l'approche de première ligne) en cas d'échec du biguanide prescrit seul. Cette bithérapie est une alternative à d'autres associations comme [metformine+sulfamide],

[metformine+pioglitazone], [metformine+DPP-4 inhibiteurs], [metformine+SGLT-2 inhibiteurs] ou [metformine+insuline basale]. En Belgique, eu égard aux critères de remboursement, les GLP-1 RAs ne sont cependant autorisés que dans le cadre d'une trithérapie, après échec ( $HbA_{1c} > 7.5\%$ ) d'une bithérapie conventionnelle ou dans le cadre d'une insulinothérapie basale pour certains d'entre eux.

Les études AWARD, et d'autres, ont mis en relief l'intérêt potentiel du Trulicity® dans le traitement du diabète de type 2. Cette approche conduit à une amélioration significative du contrôle glycémique (vs. le placebo ou des comparateurs actifs), couplée à une perte pondérale et, dans certains des essais, à un abaissement de la tension artérielle systolique et des taux de LDL-cholestérol, sans qu'il n'y ait d'effets secondaires délétères majeurs. Les données et résultats de ces études sont donc parfaitement en phase avec ceux déjà publiés pour d'autres GLP-1 RAs, en particulier à longue durée d'action (34), ce que confirment d'ailleurs deux méta-analyses très récentes (35,36). L'ensemble de ces études confirment aussi le fait que les agents à (très) longue durée d'action agissent non seulement sur les glycémies à jeun mais sur l'entièreté du profil glycémique nyctéméral, y compris les glycémies postprandiales, alors que les dérivés à (très) courte demi-vie maîtrisent davantage les glycémies faisant suite aux repas (36-38).

En pratique, Trulicity® 1.5 peut être prescrit chez les diabétiques de type 2 en association avec une combinaison

[metformine+sulfamide] ou [metformine+pioglitazone] en cas d'échec de ces bithérapies. *A priori*, la dose initiale (par voie sous-cutanée) est de 1.5 mg par semaine. Une dose de 0.75 mg est réservée aux patients « fragiles », au-delà de l'âge de 75 ans. Sachant la structure moléculaire du dulaglutide, l'insuffisance rénale, y compris terminale, n'est en rien une contre-indication à son utilisation. AWARD 7 devrait confirmer ce point de vue chez des patients diabétiques avec filtration glomérulaire entre 15 et 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. À ce stade, en attendant les résultats de cet essai (et d'autres analyses), nous recommandons néanmoins, en présence d'une filtration glomérulaire inférieure à 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, une dose de 0.75 mg, sur base du principe de précaution.

Le choix d'un GLP-1 RA, « limité » pour le patient à une injection hebdomadaire, paraît aussi potentiellement intéressant, dans le cadre de l'amélioration de l'adhérence, qui reste un prérequis au succès thérapeutique. L'utilisation d'un premier stylo semi auto-injecteur simple devrait aussi y contribuer.

En conclusion, Trulicity® enrichit en 2016 l'arsenal des médicaments du diabète de type 2. Son utilisation rationnelle doit se situer dans le contexte d'une individualisation des objectifs et traitement. C'est une telle approche – réfléchie – qui doit conduire à l'excellence glycémique et à ses dividendes cliniques.

## RÉFÉRENCES

1. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas – Seventh Edition* 2015.
2. Buysschaert M : *Diabétologie Clinique*, 4<sup>e</sup> Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
3. Buysschaert M, S. Sadikot. Le diabète en Belgique et dans le monde : quo vadis ? *Louvain Med* 2016 ; 135 (1) : 21-22.
4. American Diabetes Association. Glycemic targets. *In Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care* 2016 ; 39(suppl.1) : S39-S46.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998 ; 352 : 853-857.
6. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 Jun 4;372(23):2197-206.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Oct 9 ; 359(15) : 1577-89.
8. American Diabetes Association. Glycemic targets. *In Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care* 2016 ; 39(suppl.1) : S52-S59.
9. Buysschaert M. Stratégie actualisée dans le traitement hypoglycémiant du diabète de type 2. *Revue Médecine Générale* 2015 ; 327 : 20-25.
10. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res* 2008 ; 24 (1) : 275-286.
11. Buysschaert M, Preumont V, Oriot PR, Paris I, Ponchon M, Scarnière D, Selvais P, for the UCL Study Group for Exenatide. One-year metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with exenatide in routine practice. *Diabetes Metab* 2010 ; 36 : 381- 388.
12. Buysschaert M, D'Hooge D, Preumont V for the ROOTS Study Group. ROOTS, a multicenter study in Belgium to evaluate the effectiveness and safety of liraglutide (Victoza®) in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr* 2015, *Clinical Research and Reviews* 2015 ; 9 : 139-142.
13. Buysschaert M. Actualités dans le traitement du diabète de type 2 : place du Bydureon®, un analogue retard de GLP-1. *Louvain Med* 2014 ; 133 (4) : 183-187.
14. Buysschaert M. Le concept des incrétines et son application thérapeutique (agonistes des récepteurs GLP-1 ; gliptines) dans le diabète de type 2. *Louvain Med* 2009 ; 128 : 281-288.
15. Preumont V, Hermans MP, Brichard S, Buysschaert M. 6-month exenatide improves HOMA hyperbolic product in type 2 diabetic patients mostly by enhancing beta-cell function rather than insulin sensitivity. *Diabetes Metab* 2010 ; 36 : 293-298.

## RÉFÉRENCES

16. Buyschaert M, Baeck M, Preumont V, Marot L, Hendrickx E, Van belle A, Dumoutier L. Improvement of psoriasis during GLP-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal  $\gamma\delta$  T cells number: a prospective case series study. *Br J Dermatol* 2014; doi: 10.1111/bjd.12886.
17. Burness CB, Scott LJ. Dulaglutide: A Review in Type 2 Diabetes. *BioDrugs* 2015 Dec ; 29(6) : 407-18.
18. Gurung T, Shyangdan DS, O'Hare JP, Waugh N. A novel, long-acting glucagon-like peptide receptor-agonist: dulaglutide. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015 Aug 10 ; 8 : 363-86.
19. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C6, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014 Aug ; 37(8) : 2159-67.
20. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG4, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care* 2015 Dec ; 38(12) : 2241-9.
21. Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014 Aug ; 37(8) : 2168-76.
22. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrbach JL, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet* 2015 May 23 ; 385(9982), 2057-2066.
23. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivaneck Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care* 2014 Aug ; 37(8) : 2149-58.
24. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2014 Oct 11 ; 384(9951) : 1349-57.
25. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, Pintilei E, Fahrbach JL, Jiang HH, et al. A 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once Weekly Dulaglutide Added on to Glimepiride in Type 2 Diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab* 2016 Jan 22. doi: 10.1111/dom.12634.
26. Odawara M, Miyagawa J, Iwamoto N, Takita Y, Imaoka T, Takamura T. Once weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases HbA1c compared with once daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52 weeks of treatment in a randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab* 2015 Nov 2 ; doi : 10.1111/dom.12602.
27. Dungan KM, Raz I, Skrivaneck Z, Sealls W, Fahrbach JL. Achieving the composite endpoint of glycated haemoglobin <7.0%, no weight gain and no hypoglycaemia in the once-weekly dulaglutide AWARD programme. *Diabetes Obes Metab* 2016 Jan ; 18(1) 49-55.
28. Yu M, Van Brunt K, Varnado OJ, Boye KS. Patient-reported outcome results in patients with type 2 diabetes treated with once weekly dulaglutide: data from the AWARD Phase 3 clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab* 2015 Dec 22. doi : 10.1111/dom.12624.
29. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T et al. Pancreatic safety of incretin-based drug – FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med* 2014 ; 370 (9) : 794-797.
30. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk : a meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013 ; Jul 6. doi: 10.1111/dom.12175.
31. Buyschaert M. Les effets secondaires présumés des incrétonomimétiques l'emporteraient-ils sur les bénéfiques ? *Louvain Med* 2014 ; 133 (3) : 144-146.
32. Buyschaert M, Amoussou-Guenou, Yanogo D, Djrolo F. Effets cardiovasculaires des incrétonomimétiques. Le point en 2015. *Med Mal Metab* 2015 ; 9 : 158-163.
33. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015 Dec 3 ; 373(23) : 2247-57.
34. Preumont V, Paris I, Brichard S, Pirard F, Buyschaert M. Effets du Bydureon® sur le contrôle glycémique et le poids. Résultats préliminaires. *Diabetes Metab* 2015 ; A124 : 356.
35. Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Benefits and Harms of Once-Weekly Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist Treatments: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016 Jan 19 ; 164(2) : 102-13.
36. Madsbad S. A review of head-to-head comparisons of GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2015 Oct 29. doi: 10.1111/dom.12596.
37. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Méry A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiency controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2013 ; 15: 642-649.
38. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 728-742.

## Correspondance

Pr. (ÉM) MARTIN BUYSSCHAERT

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Endocrinologie et Nutrition  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles, Belgique  
E-mail: martin.buysschaert@uclouvain.be