

dulaglutid

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc. | Centrum diabetologie
a Centrum experimentální medicíny IKEM, ÚBLD, 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn

Haluzík M. Dulaglutid. *Farmakoterapie* 2018;14(1):59–64.

Dulaglutid je agonista receptoru pro GLP-1 podávaný v subkutánní injekci pomocí předplněného aplikátoru 1x týdně. Je indikován k léčbě dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu buď v monoterapii, nebo v kombinaci s jinými typy antidiabetické léčby. Kromě dobré antidiabetické účinnosti patří k jeho příznivým účinkům také mírné snížení hmotnosti a pokles krevního tlaku při minimálním zvýšení rizika hypoglykemie. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby patří gastrointestinální obtíže, zahrnující nauzeu, zvracení a průjem. S delším podáváním léku však obvykle jejich frekvence postupně klesá a jejich tíže se zmírňuje.

Klíčová slova

dulaglutid, diabetes mellitus 2. typu, agonisté receptoru pro GLP-1, hmotnost, hypoglykemie

Summary

Haluzík M. Dulaglutide. *Farmakoterapie* 2018;14(1):59–64.

Dulaglutide is a GLP-1 receptor agonist administered in a subcutaneous injection once weekly using prefilled injector. It is used for the treatment of adult patients with type 2 diabetes mellitus either in monotherapy or in combination with other types of antidiabetic medications. In addition to good antidiabetic efficacy, positive effects of dulaglutide also include body weight and blood pressure reductions with a minimal increase in the risk of hypoglycaemia. The most frequent side effects of dulaglutide are gastrointestinal including nausea, vomiting and diarrhoea. Their frequency and severity usually subside with longer duration of treatment.

Key words

dulaglutide, type 2 diabetes mellitus, GLP-1 receptor agonists, body weight, hypoglycaemia

Úvod

Spektrum možností léčby diabetes mellitus 2. typu v posledních deseti letech významně rozšířil objev léčby založené na účincích inkretinového hormonu glukagon-like peptidu-1 (GLP-1).¹ Mezi tuto tzv. inkretinovou léčbu patří

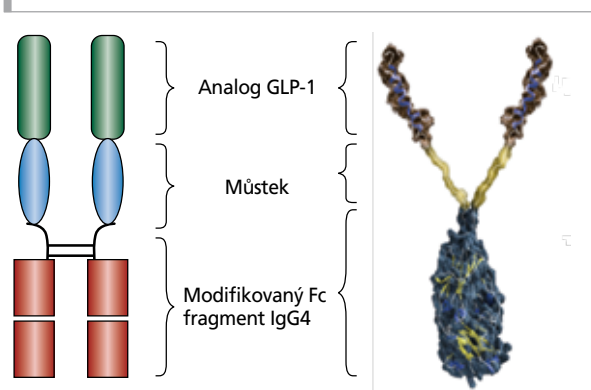
perorálně podávané inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), neboli tzv. gliptiny, a agonisté receptoru pro GLP-1.² Obě tyto lékové skupiny účinně zlepšují kompenzaci diabetu bez zvýšení rizika hypoglykemie. Agonisté GLP-1 navíc vedou i k mírnému poklesu hmotnosti, snížení krevního tlaku a zlepšení postprandiálních koncentrací lipidů.³ Jedním z představitelů skupiny agonistů GLP-1, který byl nedávno uveden na český trh, je dulaglutid. Jedná se o agonistu GLP-1 s aplikací 1x týdně pomocí předplněného a snadno ovladatelného aplikátoru. V tomto článku se věnujeme farmakologickým charakteristikám dulaglutidu a jeho účinnosti a bezpečnosti v léčbě diabetes mellitus 2. typu.

Mechanismus účinku

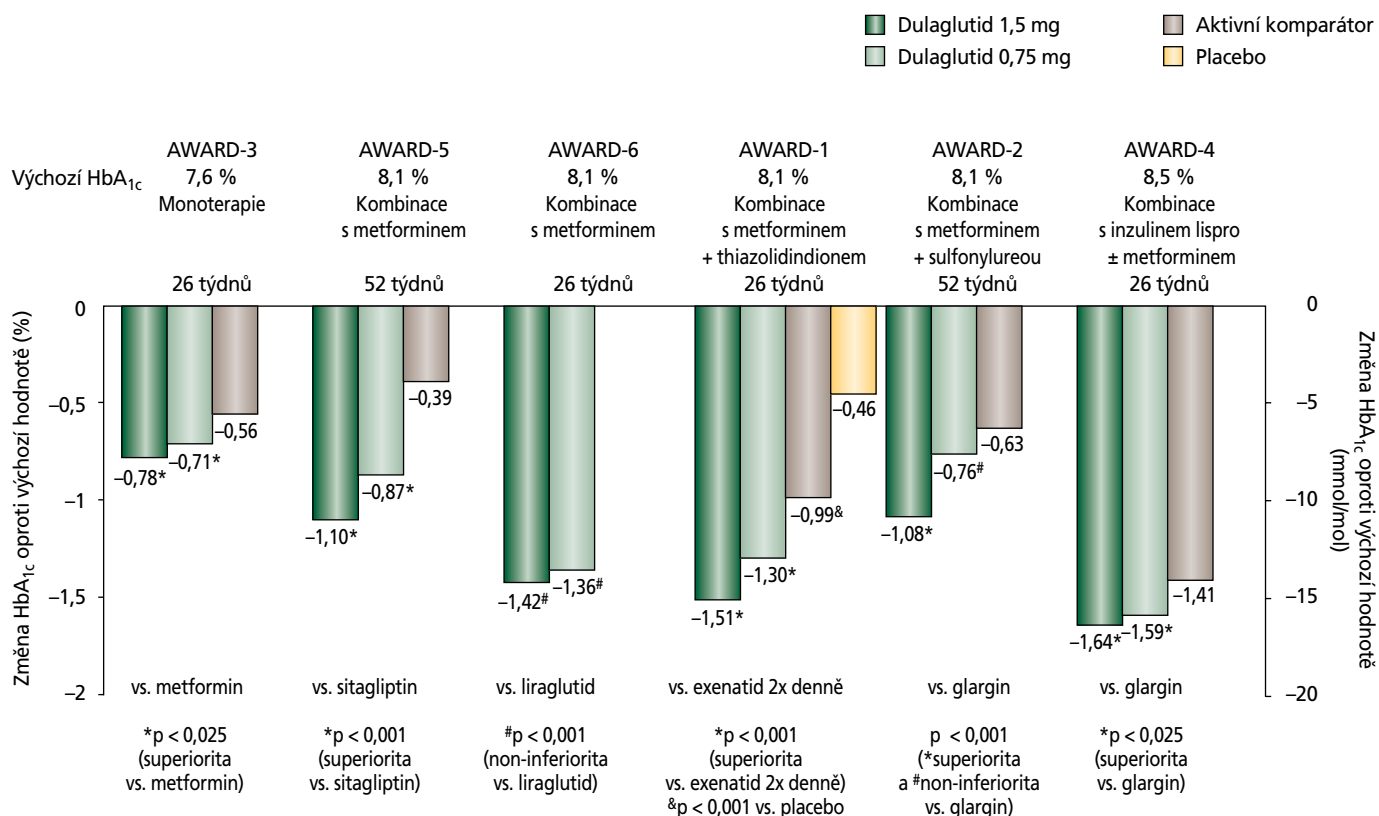
Dulaglutid patří mezi agonisty receptoru pro glukagon-like peptid-1 (GLP-1) s dlouhým biologickým poločasem. Jeho molekula se skládá ze dvou identických disulfidových řetězců, z nichž každý obsahuje sekvenci modifikovaného humánního analogu GLP-1 kovalentně vázaného na fragment těžkého řetězce (Fc) modifikovaného humánního imunoglobulinu G4 (IgG4) malou peptidovou vazbou (obrázek 1).⁴ GLP-1 část dulaglutidu je přibližně z 90 % homologní s nativním humánním GLP-1 (7–37).

Na rozdíl od nativního GLP-1, který je v cirkulaci velmi rychle (za 1,5–2 minuty) degradován účinkem dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), je dulaglutid rezistentní vůči degradaci působením DPP-4. Tato skutečnost v kombinaci se značnou velikostí molekuly, zpomalující absorpci a snižující renální clearance, je zodpovědná za prodloužený biolo-

obrázek 1 Molekula dulaglutidu



obrázek 2 Změny glykovaného hemoglobinu v rámci studií AWARD-1 až AWARD-6



gický poločas (4,7 dne), umožňující aplikaci dulaglutidu 1x týdně.

Dulaglutid působí prostřednictvím stimulace receptoru pro GLP-1. V pankreatu vede jeho podávání ke zvýšení sekrece inzulínu a snížení sekrece glukagonu, čímž upravuje u diabetiků 2. typu typicky přítomný deficit inzulínové sekrece a zvýšenou sekreci glukagonu, která je spoluzodpovědná za nadměrnou jaterní sekreci glukózy.¹ K uvedeným účinkům dochází pouze při hyperglykemii. Podávání samotného dulaglutidu tak prakticky není spojeno se zvýšením rizika hypoglykemie. Dalšími účinky dulaglutidu jsou zpomalení vyprazdňování žaludku,⁵ snížení pocitu hladu a zvýšení pocitu sytosti. Tento efekt je zřejmě dán kombinací zpomalení vyprazdňování žaludku a působení v centrálním nervovém systému.

Biotransformace, farmakologické vlastnosti, lékové interakce

Biotransformace

Předpokládá se, že dulaglutid je degradován na jednotlivé aminokyseliny v obecném procesu katabolismu bílkovin.⁶

Lékové interakce

Dulaglutid zpomaluje vyprazdňování žaludku a má potenciál ovlivnit rychlost absorpce současně podávaných perorálních léčivých přípravků.⁵ Měl by být používán s opatrností u pacientů užívajících perorální léčivé přípravky,

kteří vyžadují rychlé vstřebání v gastrointestinálním traktu. U některých lékových forem s prodlouženým uvolňováním může zvýšení uvolňování v důsledku prodloužené doby setrvání v žaludku mírně zvýšit expozici léku. Z provedených studií se však zdá, že toto působení není klinicky významné. Při podávání dulaglutidu s paracetamolem, atorvastatinem, digoxinem, lisinoprilem, metoprololem, warfarinem a perorální antikoncepcí (norgestimát 0,18 mg/ethinylestradiol 0,025 mg) nebyly pozorovány klinicky významné změny koncentrací uvedených léčiv, a při kombinaci s dulaglutidem tedy není nutné upravovat jejich dávku.

Klinické studie

V iniciálních studiích I. fáze s podáním jedné dávky dulaglutidu v rozmezí 0,1–12 mg zdravým subjektům bylo pozorováno zvýšení glukózo-dependentní sekrece inzulínu a potlačení vzestupu glykémie během orálního glukózového tolerančního testu.⁷ Podobné účinky byly prokázány u diabetiků 2. typu.⁸ Řada studií prokázala také příznivý vliv léčby dulaglutidem na parametry inzulínové sekrece i inzulínové senzitivity, a to při podávání jak v monoterapii, tak i v kombinaci s metforminem či dvojkombinací perorálních antidiabetik.^{9,10} Zdokumentován byl také významný pokles glukagonu nalačno při podávání dulaglutidu v monoterapii ve srovnání s neutrálním působením metforminu na tento parametr⁹ a rovněž supresní účinek dulaglutidu na postprandiální hladiny glukagonu.¹¹ Dávkově závislé snížení

glykemie nalačno i postprandiálně v průběhu testu s předdefinovaným jídlem v rozmezí dávek dulaglutidu 0,1; 0,5; 1,0 a 1,5 mg bylo zdokumentováno ve studii Barringtona a spoluautorů.⁷ Toto snížení bylo patrné jak po podání první dávky dulaglutidu, tak i po jeho pětitydenním podávání.

Účinnost a bezpečnost dulaglutidu v dávkách 0,75 mg a 1,5 mg podávaných 1x denně byla dále sledována v rámci rozsáhlého klinického programu studií III. fáze AWARD (přehled^{12,13}). Změny glykovaného hemoglobinu ve studiích AWARD-1 až AWARD-6 jsou shrnuty na **obrázku 2**.

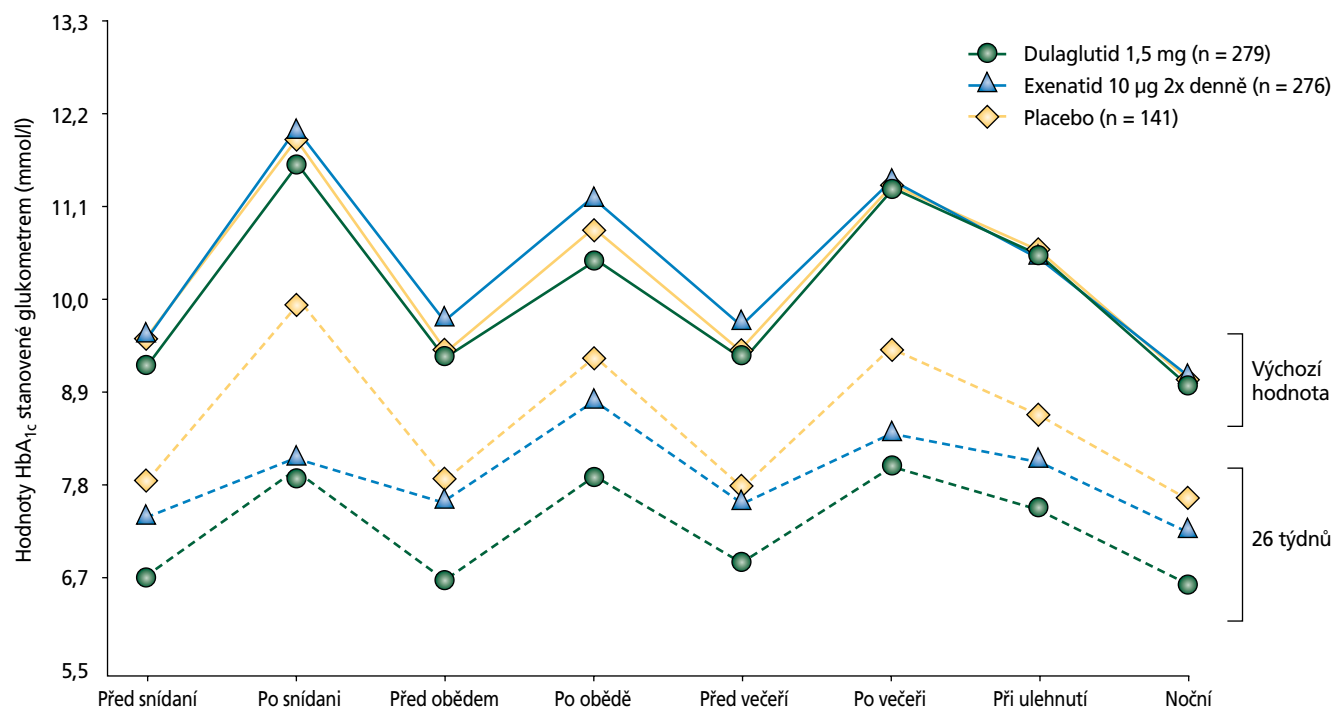
Ve studii AWARD-3 byly porovnávány účinnost a bezpečnost léčby dulaglutidem v dávkách 0,75 mg a 1,5 mg 1x týdně s podáváním metforminu v monoterapii. Po 26 týdnech sledování byl pokles glykovaného hemoglobinu signifikantně více vyjádřen u pacientů léčených dulaglutidem v obou dávkách při srovnatelném výskytu nežádoucích gastrointestinálních účinků.⁹ Ve studii AWARD-5 byl dulaglutid v dávkách 0,75 mg a 1,5 mg srovnáván s přidáním inhibitoru DPP-4 sitagliptinu u pacientů s DM 2. typu neuspokojivě kompenzovaných na monoterapii metforminem. Po 52 týdnech studie vedlo přidání dulaglutidu k výraznějšímu poklesu glykovaného hemoglobinu než přidání sitagliptinu: $-1,10 \pm 0,06$ % pro dulaglutid 1,5 mg 1x týdně, $-0,87 \pm 0,06$ % pro dulaglutid 0,75 mg 1x týdně vs. $-0,39 \pm 0,06$ % pro přidání sitagliptinu 1x denně.¹⁴ Podání dulaglutidu bylo navíc oproti sitagliptinu spojeno s mírným snížením hmotnosti. Studie AWARD-6 porovnávala účinnost a bezpečnost dulaglutidu v dávce 1,5 mg s dalším agonistou GLP-1 liraglutidem (v dávce 1,8 mg). V rámci studie byl po 26 týdnech prokázán srovnatelný vliv obou

agonistů GLP-1 na zlepšení kompenzace diabetu (pokles HbA_{1c} $-1,42$ % při podávání dulaglutidu vs. $-1,36$ % při podávání liraglutidu).¹⁵ Srovnatelný byl také výskyt nežádoucích účinků a hypoglykemie. V obou případech došlo k poklesu hmotnosti, který byl mírně více vyjádřen při podávání liraglutidu. Dulaglutid se tak stal prvním agonistou GLP-1, který prokázal srovnatelnou antidiabetickou účinnost s liraglutidem. Ostatní přípravky z této skupiny (exenatid, lixisenatid) měly oproti liraglutidu účinnost nižší.

Studie AWARD-1 byla zaměřena na vliv přidání dulaglutidu v dávkách 1,5 mg a 0,75 mg, exenatidu v dávce 10 μ g 2x denně nebo placebo pacientům neuspokojivě kompenzovaným na dvojkombinaci metformin/pioglitazon. Léčba dulaglutidem v obou dávkách byla signifikantně účinnější při snížení glykovaného hemoglobinu ve srovnání jak s placebem, tak s exenatidem. Více byly při léčbě dulaglutidem zlepšeny jak glykemie nalačno, tak i postprandiální (**obrázek 3**). Incidence hypoglykemie byla při podávání dulaglutidu nižší než u pacientů léčených exenatidem.¹⁶

Ve studii AWARD-2 byly hodnoceny účinnost a bezpečnost dulaglutidu v dávkách 0,75 mg a 1,5 mg 1x týdně v porovnání s inzulínem glargin u pacientů neuspokojivě kompenzovaných při terapii metforminem a glimepiridem.¹⁷ Primárním cílem bylo prokázat non-inferioritu dulaglutidu vůči glarginu při podávání po dobu 52 týdnů. Dulaglutid v dávce 1,5 mg 1x týdně byl při snižování glykovaného hemoglobinu účinnější než glargin, zatímco účinnost dulaglutidu v dávce 0,75 mg týdně byla s glarginem srovnatelná. Dulaglutid vedl k mírnému poklesu hmotnosti oproti jejímu zvýšení při léčbě glarginem. Výskyt

obrázek 3 Vliv podávání dulaglutidu, exenatidu a placebo na glykemické profily u pacientů léčených metforminem a pioglitazonem – studie AWARD-1



hypoglykemií byl nižší při léčbě dulaglutidem, zatímco nežádoucí gastrointestinální účinky byly při podávání dulaglutidu naopak častější.

Kombinace dulaglutidu s inzulinem glargin byla srovnávána s kombinací placebo/glargin u neuspokojivě kompenzovaných diabetiků 2. typu ve studii AWARD-9.¹⁸ Přidání dulaglutidu vedlo v porovnání s titrací inzulínu glargin k výraznějšímu snížení glykovaného hemoglobinu. Přidání dulaglutidu snížilo hmotnost, na rozdíl od jejího zvýšení u skupiny s titrací glarginu. Výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků byl vyšší ve skupině léčené dulaglutidem.

Studie AWARD-4 srovnávala u pacientů neuspokojivě kompenzovaných při léčbě konvenčním inzulínovým režimem samotným nebo v kombinaci s perorálními antidiabetiky účinnost a bezpečnost dulaglutidu v dávkách 0,75 mg a 1,5 mg týdně s inzulinem glargin podávaným 1x denně. Tato léčba byla ve všech třech větvích kombinována s preprandiálním podáváním inzulínu lispro 3x denně před hlavními jídly. Po 26 týdnech léčby byl pokles glykovaného hemoglobinu výraznější při podávání obou dávek dulaglutidu ve srovnání s glarginem.¹⁹

Studie AWARD-8 prokázala, že přidání dulaglutidu v dávce 1,5 mg týdně vedlo u pacientů neuspokojivě kompenzovaných na monoterapii glimepiridem k významně vyššímu poklesu glykovaného hemoglobinu ve srovnání s placebem při mírném zvýšení rizika hypoglykemie.²⁰

Studie AWARD-10 byla zaměřena na bezpečnost a účinnost přidání dulaglutidu v dávkách 1,5 mg a 0,75 mg týdně v porovnání s placebem pacientům s neuspokojivou kompenzací diabetu na léčbě inhibitory SGLT-2 v kombinaci s metforminem nebo samotným.²¹ Po 24 týdnech podávání bylo snížení glykovaného hemoglobinu významně vyšší v obou skupinách pacientů léčených dulaglutidem v porovnání s placebem. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl celkově nízký a v rámci skupin srovnatelný. Gastrointestinální nežádoucí účinky se vyskytovaly častěji ve skupinách pacientů léčených dulaglutidem.

Na kongresu Americké diabetologické asociace byly v roce 2017 prezentovány výsledky studie AWARD-7, která prokázala srovnatelný vliv dulaglutidu v dávkách 1,5 mg a 0,75 mg podávaných 1x týdně a inzulínu glargin na kompenzaci diabetu u pacientů se středně těžkou a těžkou renální insuficiencí. Dulaglutid v obou dávkách byl navíc spojen se snížením mikroalbuminurie.²²

Velmi důležitou studií, jejíž výsledky jsou se zájmem očekávány, je kardiovaskulární studie REWIND. Cílem této studie je prokázat kardiovaskulární bezpečnost dulaglutidu u diabetiků 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem nebo s anamnézou kardiovaskulární příhody ve srovnání s placebem, obojí v kombinaci se standardní antidiabetickou léčbou. Výsledky této studie by měly být k dispozici koncem roku 2018 nebo během roku 2019.

Bezpečnost a snášenlivost

Léčba dulaglutidem je obvykle dobře snášena. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly

gastrointestinální nežádoucí účinky – nauzea, zvracení a průjem.¹³ Obecně byly tyto reakce mírné nebo středně závažné a přechodné. U většiny pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytly na počátku léčby a poté se jejich frekvence a intenzita snižovaly.

Z dalších častějších nežádoucích účinků bylo podávání dulaglutidu spojeno s mírným zvýšením tepové frekvence a únavy. Častěji se v porovnání s placebem vyskytovaly i lokální reakce v místě vpichu, celkově však byl výskyt těchto reakcí poměrně nízký.

Hypoglykemie se při podávání dulaglutidu v dávkách 0,75 mg a 1,5 mg v monoterapii nebo v kombinaci s metforminem samotným nebo s metforminem a pioglitazonem vyskytovaly vzácně, přičemž nebyly hlášeny žádné epizody závažné hypoglykemie. Výskyt hypoglykemie byl signifikantně zvýšen při kombinaci dulaglutidu s deriváty sulfonylurey nebo s inzulinem, včetně vzácného výskytu epizod těžké hypoglykemie.

Praktické aspekty léčby

Dulaglutid je indikován u dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu ke zlepšení kontroly glykemie jako monoterapie, jestliže dieta a cvičení samotné neposkytují dostatečnou kontrolu glykemie u pacientů, u kterých je užívání metforminu považováno za nevhodné v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací. Dále je indikován v kombinaci s dalšími typy antidiabetické léčby včetně inzulínu. Úhrada léčby dulaglutidem podléhá podobným pravidlům jako úhrada dalších agonistů GLP-1. Jeho podávání v monoterapii a v kombinaci s inzulinem tak není (podobně jako v případě dalších agonistů GLP-1) v současné době pojišťovnou hrazeno.

Dávkování

Doporučená dávka dulaglutidu v monoterapii je 0,75 mg 1x týdně, v kombinované léčbě pak 1,5 mg 1x týdně. U pacientů s horší snášenlivostí léku nebo u vybraných speciálních skupin nemocných (např. pacienti starší 75 let) je možné zahájit i kombinovanou léčbu nižší dávkou 0,75 mg 1x týdně, popřípadě při nesnášenlivosti dávky 1,5 mg 1x týdně podávat nižší dávku i dlouhodobě.

Způsob podání

Dulaglutid se aplikuje subkutánně pomocí předplněného pera do břicha, stehna nebo horní části paže. Nemá se podávat intravenózně ani intramuskulárně. Dávku je možné podat v kteroukoliv denní dobu nezávisle na jídle. Je-li dávka vynechána, měla by být podána co možná nejdříve, pokud zbývají alespoň 3 dny (72 hodin) do další plánované dávky. Jestliže zbývají méně než 3 dny (72 hodin) do další plánované dávky, měla by být zapomenutá dávka vynechána a další dávka by měla být podána v pravidelně naplánovaný den. V obou případech pak mohou pacienti pokračovat podle plánu v pravidelném dávkování jednou týdně.

Den v týdnu, kdy je podávána dávka, se může změnit, je-li to nutné, pokud byla poslední dávka podána před 3 nebo více dny (72 hodin).

Podávání v kombinaci s dalšími antidiabetiky a inzulinem

Je-li dulaglutid přidán ke stávající léčbě metforminem a/nebo pioglitazonem, může být současná dávka metforminu a/nebo pioglitazonu ponechána. Je-li přidán ke stávající léčbě derivátem sulfonylurey nebo inzulinem, měla by být zvážena možnost snížení dávky derivátu sulfonylurey nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykemie. Užívání dulaglutidu samotného či v kombinaci s metforminem a/nebo pioglitazonem nevyžaduje monitorování glykemie pacientem. To je však nutné při kombinaci dulaglutidu s deriváty sulfonylurey nebo s inzulinem s ohledem na zvýšené riziko hypoglykemie a možnou nutnost úprav dávek inzulinu či derivátů sulfonylurey.

Bezpečnost dulaglutidu u speciálních skupin nemocných

Dávkování dulaglutidu není nutné upravovat v závislosti na věku, nicméně zkušenosti u nemocných starších 75 let jsou velmi omezené. U pacientů s mírnou, středně závaž-

nou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 90 až ≥ 15 ml/min/1,73 m²) není nutná úprava dávkování. Vzhledem k velmi omezeným zkušenostem u pacientů s onemocněním ledvin v konečném stadiu (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) nelze užívání dulaglutidu v této skupině nemocných doporučit. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Bezpečnost ani účinnost dulaglutidu u dětí a mladistvých do 18 let nebyly dosud stanoveny a nejsou k dispozici žádné údaje.

Závěr

Dulaglutid je agonista receptorů pro GLP-1 podávaný 1x týdně, který byl nedávno uveden na trh v České republice. Jedná se v rámci portfolia agonistů GLP-1 i antidiabetik obecně o jeden z nejúčinnějších léků s výborným účinkem na kompenzaci diabetu, navíc kombinovaným s mírným poklesem hmotnosti a krevního tlaku. Vzhledem k výše uvedeným příznivým účinkům, pravděpodobnému ochrannému vlivu na β-buňky pankreatu a velmi jednoduché aplikaci pomocí uživatelsky přívětivého předplněného pera je to přípravek významně rozšiřující naše možnosti léčby pacientů s diabetes mellitus 2. typu.

Podporováno RVO VFN-64165.

Literatura

- Holst JJ, Deacon CF, Vilsboll T, et al. Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes. *Trends Mol Med* 2008; 14:161-8.
- Haluzik M, Svačina Š. Inkretinová léčba diabetu. Praha: Mladá fronta, 2010.
- Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, et al. An overview of once-weekly GLP-1 receptor agonists – available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:394-407.
- Glaesner W, Vick AM, Millican R, et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:287-96.
- de la Pena A, Cui X, Geiser J, et al. No dose adjustment is recommended for digoxin, warfarin, atorvastatin or a combination oral contraceptive when coadministered with dulaglutide. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:1415-27.
- Geiser JS, Heathman MA, Cui X, et al. Clinical pharmacokinetics of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: analyses of data from clinical trials. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:625-34.
- Barrington P, Chien JY, Tibaldi F, et al. LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, showed a dose-dependent effect on insulin secretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:434-8.
- Barrington P, Chien JY, Showalter HD, et al. A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:426-33.
- Umpierrez G, Tofe Povedano S, Perez Manghi F, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014;37:2168-76.
- Grunberger G, Chang A, Garcia Soria G, et al. Monotherapy with the once-weekly GLP-1 analogue dulaglutide for 12 weeks in patients with type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabet Med* 2012;29:1260-7.
- Mari A, Del Prato S, Ludvik B, et al. Differential effects of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide and metformin on pancreatic beta-cell and insulin sensitivity during a standardized test meal in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:834-9.
- Jendle J, Grunberger G, Blevins T, et al. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:776-90.
- Scheen AJ. Dulaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17:485-96.
- Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care* 2014;37:2149-58.
- Dungan KM, Povedano ST, Forst T, 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. *Lancet* 2014; 384:1349-57.
- Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014;37:2159-67.
- Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, et al. 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;38:2241-9.
- Pozzilli P, Norwood P, Jodar E, et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1024-31.
- Blonde L, Jendle J, Gross J, 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. *Lancet* 2015;385:2057-66.
- Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, 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;18:475-82.
- Ludvik B, Frias JP, Tinahones FJ, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018 Feb 23. pii: S2213-8587(18)30023-8. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30023-8. [Epub ahead of print]
- Tuttle KR, et al, 77th American Diabetes Association Scientific Session, San Diego, USA, 2017: abstract 1097-P.
- SPC dulaglutid – http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002825/WC500179470.pdf