

## STUDIO REWIND: IMPATTO DI DULAGLUTIDE SUGLI ESITI CV NEL DM2

**Coordinatore**  
 Vincenzo Toscano  
**Editors**  
 Marco Caputo & Renato Cozzi

Durante l'ultimo congresso dell'*American Diabetes Association*, tenutosi a San Francisco nel giugno us, sono stati presentati i risultati dello studio REWIND (*Researching CV Event with a Weekly Incretin in Diabetes*), uno **studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo**, condotto in 371 centri in 24 Paesi, che aveva lo scopo di valutare se dulaglutide, in aggiunta al regime terapeutico già in atto, potesse ridurre il rischio cardio-vascolare (CV) in pazienti con diabete mellito tipo 2 (DM2).

Tale studio si differenzia dai precedenti studi di *outcome* CV (CVOT) con i GLP-1 RA per diversi aspetti: è l'unico disegnato per dimostrare la superiorità (e non solo la non inferiorità) verso il placebo, ha maggiore *follow-up* mediano (5.4 anni vs 1.4-3.8 anni di altri studi), maggiore percentuale di donne (46% vs 30-40%), minori livelli basali di HbA1c (7.2% vs 7.7-8.7%) ma, soprattutto, ha arruolato la minore percentuale di pazienti con malattia CV accertata (31.5% vs 73-100%).

In questa popolazione (**9901 pazienti** con età media  $66.2 \pm 6.5$  anni) dulaglutide 1.5 mg/settimana **ha ridotto in maniera significativa del 12% rispetto al placebo il rischio CV**, espresso come *end-point* composito MACE-3, con effetto risultato omogeneo tra le tre componenti (prima comparsa di infarto miocardico non fatale, *ictus* non fatale o morte per cause CV: *p-heterogeneity* = 0.89). La riduzione assume particolare rilevanza se si considera che il livello di rischio CV di base della popolazione arruolata, come dimostrato dall'incidenza del MACE nel gruppo placebo, era il più basso tra i CVOT con GLP-1 RA (2.7% vs 3.9-6.3%).

L'analisi pre-specificata per sotto-gruppi ha inoltre dimostrato come la riduzione del rischio CV era indipendente da età, sesso, livelli di HbA1c e BMI, durata di malattia ma soprattutto dalla presenza o meno di malattia CV accertata al basale, indicando **l'efficacia di dulaglutide anche nei pazienti in prevenzione primaria**.

Infine, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa rispetto al placebo anche per quanto riguarda l'*end-point* secondario micro-vascolare composito di eventi renali e oculari (HR 0.87, IC95% 0.79-0.95), soprattutto per una minore incidenza dell'*outcome* composito renale (HR 0.85, IC95 0.77-0.93).

Per quanto riguarda il profilo di **sicurezza**, lo studio ha evidenziato una prevalenza di eventi avversi gravi sovrapponibile tra dulaglutide e placebo; come atteso per le caratteristiche della classe, si è invece avuta una maggiore incidenza di eventi gastro-intestinali (47.4% vs 34.1%,  $p < 0.00001$ ).

**In conclusione**, il trattamento con dulaglutide si associa a minore incidenza di eventi CV rispetto al placebo, in una popolazione più eterogenea di quelle finora studiate; questi benefici sono ugualmente osservabili sia in prevenzione secondaria che in prevenzione primaria. Per tale motivo, è stato opportunamente aggiornato il capitolo 5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto contenente il farmaco.

### Bibliografia

1. Gerstein HC et al; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [2019, 394: 121-30](#).
2. Pirali B, Disoteo O. Lo studio REWIND su dulaglutide: anteprima dei risultati. *AME News Farmaci* n [15/2019](#).



#### Commissione Farmaci AME

Vincenzo Novizio (Coordinatore) ([enzo.novizio@libero.it](mailto:enzo.novizio@libero.it))

Giacomo Accardo, Angelo Gasparre, Anna Nelva, Barbara Pirali, Alessandro Scorsone, Anna Tortora