

## COMUNICAT DE PRESĂ

*Press release*



**Boehringer Ingelheim anunță rezultatele studiului de fază III care arată că linagliptin reduce semnificativ concentrația glucozei din sânge și prezintă un profil excelent de siguranță și tolerabilitate.**

*Noile date de fază III au demonstrat că linagliptin în monoterapie și terapie combinată aduce îmbunătățiri clinice semnificative ale controlului glicemiei.*

**Ingelheim, Germania** – Rezultatele studiului clinic de fază III cu linagliptin au fost prezentate în premieră în cadrul sesiunilor științifice ale Conferinței Anuale a Asociației de Diabet din America (ADA), aflată la a 70-a ediție. Aceste rezultate au arătat că acest compus cercetat, un inhibitor al dipeptil peptidazei 4 (DPP-4), a asigurat o reducere semnificativă, de durată și relevantă clinic a concentrației de glucoză din sânge, măsurată prin intermediul hemoglobinei A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), glicemiei à jeun și glicemiei postprandiale. (1-6) Linagliptin este cercetat de Boehringer Ingelheim ca tratament pentru diabetul zaharat de tip 2 cu administrare orală o dată pe zi.

În studiile pivot de fază III linagliptin a dovedit un profil de siguranță foarte favorabil, cu o rată totală a evenimentelor adverse similară cu placebo. În plus, linagliptin a demonstrat o tolerabilitate excelentă, neutru asupra greutății corporale, nu a prezentat un risc crescut de interacțiuni cu alte medicamente și, foarte important, nu a fost înregistrat nici un risc crescut de hipoglicemie atribuit administrării linagliptin, atât ca monoterapie, cât și în terapie combinată cu metformin sau pioglitazona. (1-6)

S-a remarcat că la pacienții diabetici cu insuficiență renală ușoară până la moderată concentrațiile plasmatice ale linagliptin au fost comparabile cu cele observate la pacienții diabetici cu funcție renală normală, (1) sugerând că linagliptin, care se elimină în special pe cale non-renală, ar putea avea proprietăți farmacologice specifice, care nu au fost încă observate la această clasă nouă de medicamente. (8) Rezultatele sugerează că linagliptin nu ar necesita ajustarea dozei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, indiferent de stadiul de insuficiență renală.

În patru studii multicentrice, cu o durată de 24 de săptămâni, randomizate, dublu-orb, controlate, au fost înregistrate reduceri statistice semnificative ale concentrației de glucoză din sânge cu linagliptin în monoterapie comparativ cu placebo (1), precum și la folosirea în combinație cu alte antidiabetice orale utilizate în mod frecvent. (2-4) Aceste rezultate au fost însoțite de îmbunătățiri semnificative ale funcției beta-celulare. (1,3) Distrugerea celulelor beta este factorul cel mai important care ghidează progresia diabetului zaharat de tip 2. (7)

Într-un alt studiu, monoterapia cu linagliptin s-a dovedit superioară în scăderea glicemiei comparativ cu placebo și vogliboza, inhibitorul glucozidazei alfa cel mai frecvent utilizat în Japonia. (5-6)

Julio Rosenstock, M.D., Director al Centrului de Endocrinologie, Medical City, Dallas, și profesor de Medicină, Facultatea de Medicină Southwestern din cadrul Universității Texas (Dallas, SUA), a declarat: „Mulți pacienți cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu antidiabetice tradiționale nu reușesc să atingă țintele glicemice sau să le mențină de-a

lungul timpului. Acest lucru crește riscul apariției complicațiilor specifice, inclusiv al afecțiunilor renale. Cu toate că insuficiența renală este frecvent întâlnită la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, disfuncțiile renale aflate într-un stadiu incipient trec adesea nedignificate. Este important ca acești pacienți să fie identificați, întrucât aceștia vor necesita medicamente eficiente și mai sigure, cu risc scăzut de hipoglicemie“. Prof. Julio Rosenstock a adăugat: „Studiile arată că numai 5% din medicamentul administrat pe cale orală este eliminat prin rinichi în cazul linagliptin. Datele disponibile par să indice că linagliptin nu ar necesita ajustarea dozei, ceea ce ar constitui un beneficiu important pentru medici în alegerea tratamentului, nu numai pentru populația de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 diagnosticați cu insuficiență renală, dar și pentru pacienții cu risc de a dezvolta complicații renale“.

#### NOTE CĂTRE EDITORI:

**Atenție:** Acest comunicat de presă este transmis de la sediul central Boehringer Ingelheim din Germania. Vă rugăm să luați în considerație faptul că ar putea exista diferențe între țări în ceea ce privește informațiile medicale oferite, inclusiv utilizările licențiate. Vă rugăm să luați în atenție acest aspect când faceți referiri la informațiile oferite în acest document. Acest comunicat de presă nu este destinat pentru distribuție în SUA.

#### DESPRE DIABET ȘI DIABETUL DE TIP 2

Aproximativ 285 de milioane de adulți din întreaga lume suferă de diabet. (9) Federația Internațională pentru Diabet estimează că numărul persoanelor cu diabet va crește la 438 de milioane de persoane în întreaga lume, până în 2030. Se estimează că aproape 4 milioane de persoane cu vârsta cuprinsă între 20 și 79 de ani vor muri din cauza diabetului și a complicațiilor acestuia în 2010. (9) Aproximativ 50% dintre oamenii care suferă de diabet mor din cauza afecțiunilor cardiovasculare (9) și mai mult de 8% mor din cauze renale. (10)

Pentru mai multe informații despre diabetul zaharat de tip 2, vă rugăm să vizitați:

- Webcast Media găzduit de Boehringer Ingelheim pe <http://www.boehringer-ingelheim-webcast.com/diabetes>
- Diabetes Health Lounge <http://www.DiabetesHealthLounge.com>
- Video cu modul de acțiune al inhibitorului DPP-4 <http://www.youtube.com/user/diabetesmatters>

#### ANTIDIABETICELE BOEHRINGER INGELHEIM AFLATE ÎN CERCETARE ȘI DEZVOLTARE

Metabolismul constituie una dintre principalele arii de cercetare și dezvoltare a Boehringer Ingelheim, diabetul fiind una dintre indicațiile importante în cadrul rețelei globale de cercetare a companiei. Boehringer Ingelheim este dedicat cercetării și dezvoltării unor antidiabetice inovatoare, cu modalități de acțiune noi, pentru a îmbunătăți sănătatea pacienților și pentru a crește calitatea vieții în general. Acestea includ:

- Inhibitorul *DPP-4 linagliptin* este cel mai avansat compus din portofoliul de diabet al Boehringer Ingelheim. Linagliptin este cercetat sub formă de tablete cu administrare orală o singură dată pe zi, fiind destinat tratamentului diabetului zaharat de tip 2, în monoterapie și terapie combinată. Linagliptin se elimină în principal pe cale non-renală (doar aproximativ 5% este eliminat prin rinichi).
- *Compusul BII0773* este un inhibitor al transportatorului de glucoză sodiu-dependent 2 (SGLT-2). Studiile clinice de fază II au arătat că BII0773 blochează absorbția glucozei la nivel renal, îmbunătățind astfel controlul glicemiei. S-a observat că inhibarea SGLT-2 are un efect pozitiv asupra pierderii în greutate și a scăderii tensiunii arteriale.
- Inhibitor *11β-HSD1*: Inhibarea 11β-HSD1 oferă o nouă terapie potențială pentru controlul diabetului, prin scăderea concentrațiilor de cortizolului intracelular, rezultând o îmbunătățire a sensibilității la insulină, nivelului lipidelor din sânge și funcției vasculare.

Inhibitorul 11β-HSD1, studiat în prezent de Boehringer Ingelheim, se află într-o stare incipientă de dezvoltare clinică.

#### Descrierea studiilor pivot de fază III cu linagliptin: (1-6)

Patru studii de fază III multicentrice, randomizate, controlate cu placebo, dublu-orb au fost derulate pentru a investiga eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea linagliptin (5mg o dată pe zi) în comparație cu placebo, administrat pe parcursul a 24 de săptămâni la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu un control insuficient al glicemiei. În ansamblu, fereastra HbA<sub>1c</sub> pentru aceste studii a fost  $\geq 6,5\%$  și  $\leq 11\%$ , cu următoarea terapie de fond: linagliptin în monoterapie (doar dietă și exerciții), terapie adăugată la metformină (2), terapie adăugată la metformină și sulfoniluree (3), și în combinație inițială cu pioglitazona. (4) Un studiu multicentric, de 12 și 26 de săptămâni, randomizat, dublu-orb,

controlat care să compare eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea linagliptin versus placebo și vogliboza, un inhibitor al glucozidazei alfa, la pacienți japonezi care nu au fost tratați anterior sau care au mai fost tratați anterior și care prezintă diabet zaharat de tip 2 (cu HbA<sub>1c</sub> la înrolare între 7-10% dacă nu au fost tratați anterior și HbA<sub>1c</sub> între 7-9% dacă au fost tratați anterior cu un agent hipoglicemic oral). (5-6)

Sumarul principalelor rezultate de eficacitate din aceste studii:

- *Linagliptin în monoterapie* a determinat îmbunătățiri semnificative, relevante clinic și de durată ale controlului glicemiei, însoțite de îmbunătățiri ale funcției beta-celulare. (1) Printre altele, datele din acest studiu au arătat că:
  - Linagliptin a evidențiat o modificare medie ajustată cu placebo a HbA<sub>1c</sub> față de nivelul inițial de -0,69% (p<0,0001).
  - Semnificativ mai mulți pacienți cu linagliptin au avut o reducere a HbA<sub>1c</sub> ≥0,5% la 24 de săptămâni față de placebo (47,1% versus 19,0%, p<0,0001).
  - Cele mai mari reduceri medii ajustate cu placebo ale HbA<sub>1c</sub> (-1,01%) au fost observate la pacienții cu niveluri ridicate ale glicemiei la înrolare, cu HbA<sub>1c</sub> ≥9,0%.
  - Linagliptin a arătat o modificare ajustată cu placebo înalt semnificativă a glicemiei postprandiale, de -58,4 mg/dl (p<0,0001).

**Concluzie:** Linagliptin în monoterapie a dovedit îmbunătățiri semnificative, relevante clinic și de durată ale controlului glicemiei, reflectate în modificările glicemiei à jeun, glicemiei postprandiale și HbA<sub>1c</sub>. Acestea sunt însoțite de îmbunătățiri ale funcției beta-celulare și un profil de siguranță comparabil cu placebo.

- *Linagliptin ca terapie adăugată la metformin* a determinat modificări semnificative ale HbA<sub>1c</sub>. (2) Printre altele, datele din acest studiu au arătat că:
  - Linagliptin a evidențiat o modificare medie ajustată cu placebo semnificativă a HbA<sub>1c</sub> de la nivelul inițial de -0,64% (p<0,0001) după 24 săptămâni de tratament.
  - Linagliptin a evidențiat o modificare ajustată cu placebo semnificativă a nivelurilor glicemiei postprandiale de -67,1 mg/dl (p<0,0001).

**Concluzie:** Linagliptin 5 mg ca terapie adăugată la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 controlați

inadecvat cu metformin a fost bine tolerat și a produs îmbunătățiri semnificative, relevante clinic ale controlului glicemiei.

- *Linagliptin ca terapie adăugată la metformin plus sulfoniluree* a fost eficace și sigur, producând îmbunătățiri semnificative, relevante clinic ale controlului glicemiei. (3) Printre altele, datele din acest studiu au arătat că:
  - După 24 de săptămâni de tratament, media ajustată cu placebo a HbA<sub>1c</sub> a fost cu -0,62% mai mică (p<0,0001) la adăugarea linagliptin versus placebo.
  - Pacienții cu un nivel inițial al HbA<sub>1c</sub> ≥7,0% au fost semnificativ mai predispuși să atingă o țintă a HbA<sub>1c</sub> <7,0%, când au fost tratați cu linagliptin (29,2%), comparativ cu placebo (8,1%, p<0,0001).

**Concluzie:** Terapia cu linagliptin adăugat terapiei combinate de metformin și sulfoniluree s-a dovedit a fi eficace și sigură, determinând îmbunătățiri semnificative și relevante clinic ale controlului glicemiei la pacienții cu diabet de tip 2. Astfel, linagliptin poate fi o opțiune suplimentară înainte de terapia cu insulină în cazul multor pacienți care nu răspund la terapia antidiabetică orală combinată.

- *Linagliptin în combinație cu pioglitazonă* a produs îmbunătățiri semnificative și relevante clinic ale glicemiei à jeun și HbA<sub>1c</sub>. (4)
- Linagliptin în combinație cu pioglitazonă a arătat o modificare medie ajustată cu placebo a HbA<sub>1c</sub> de -1,06% față de nivelul inițial și o diferență de -0,51% în comparație cu grupurile de pacienți tratați cu pioglitazonă și placebo.

**Concluzie:** Terapia combinată inițială cu linagliptin și pioglitazonă a determinat îmbunătățiri semnificative și relevante clinic ale glicemiei à jeun și HbA<sub>1c</sub> și a fost bine tolerată. Combinația acestor 2 medicamente poate fi o terapie duală inițială importantă pentru diabetul de tip 2, adresându-se atât disfuncției beta-celulare, cât și rezistenței periferice la insulină, cunoscuți ca factorii fiziopatologici cheie ai acestei boli. Linagliptin și pioglitazonă, ca terapie inițială combinată, pot furniza o opțiune inițială sinergică importantă pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2 cu un control inadecvat al glicemiei sau pentru cei cu insuficiență renală pentru care tratamentul cu metformin este contraindicat.

- *Studiu japonez* (săptămâna 12 și săptămâna 26): Linagliptin ca monoterapie a demonstrat

o eficacitate mai mare decât placebo și respectiv vogliboza în îmbunătățirea controlului glicemiei la pacienții japonezi cu diabet de tip 2 și a fost bine tolerat la această populație. (5-6)

La săptămâna 12: (5)

- Diferențele modificărilor medii ajustate cu placebo față de nivelul inițial al HbA<sub>1c</sub> au fost -0,87% pentru linagliptin 5 mg vs. placebo ( $p < 0,0001$ ) și -0,88% pentru linagliptin 10 mg versus placebo ( $p < 0,0001$ ).
- Proporțiile de pacienți care au atins HbA<sub>1c</sub> <7,0% după 12 săptămâni au fost de 26,4% pentru linagliptin 5 mg și 35,7% pentru linagliptin 10 mg versus 10,0% pentru placebo.

**Concluzie:** Linagliptin a demonstrat o îmbunătățire semnificativă și relevantă clinic a controlului glicemiei, reflectată în modificările HbA<sub>1c</sub> și ale glicemiei à jeun la pacienții japonezi cu diabet de tip 2.

La săptămâna 26: (6)

- Diferențele modificărilor medii ajustate cu placebo față de nivelul inițial al HbA<sub>1c</sub> au fost -0,32% pentru linagliptin 5mg versus vogliboza ( $p = 0,003$ ) și -0,39% pentru linagliptin 10mg versus vogliboza ( $p < 0,0001$ ).
- Tulburările gastro-intestinale legate de administrarea medicamentelor au fost observate

cu o frecvență mai mică în grupul de pacienți tratați cu linagliptin decât în grupul de pacienți tratați cu vogliboza (8,2% și 8,1% pentru linagliptin 5mg și 10mg, respectiv; 14,2% pentru vogliboza).

**Concluzie:** Monoterapia cu linagliptin a demonstrat o eficacitate mai mare decât vogliboza pentru îmbunătățirea controlului glicemiei la pacienții japonezi cu diabet de tip 2 și a fost bine tolerată de această populație.

## DESPRE BOEHRINGER INGELHEIM

Grupul Boehringer Ingelheim face parte din primele 20 de companii farmaceutice la nivel global. Cu sediul în Ingelheim, Germania, compania operează global cu 142 de filiale în 50 de țări, având mai mult de 41.500 de angajați. De la înființarea sa, în anul 1885, compania deținută de o familie a fost dedicată cercetării, dezvoltării, producerii și distribuției de produse valoroase la nivel terapeutic pentru medicina umană și veterinară.

În anul 2009, Boehringer Ingelheim a înregistrat vânzări nete în valoare de 12,7 miliarde Euro, investind 21% dintre vânzările sale nete pe cel mai mare segment de activitate al companiei, medicamentele cu prescripție, în cercetare și dezvoltare.

Pentru mai multe informații vizitați [www.boehringer-ingelheim.com](http://www.boehringer-ingelheim.com)

## NOTE BIBLIOGRAFICE

1. Owens D.R. et al – Linagliptin monotherapy improves glycaemic control and measures of beta-cell function in Type 2 diabetes. Poster No 548-P from the 70th American Diabetes Association Scientific Sessions, 25-29 June 2010, Orlando, Florida, U.S.A.
2. Taskinen M-R. et al – Efficacy and safety of linagliptin in Type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. Poster No 579-P from the 70th American Diabetes Association Scientific Sessions, 25-29 June 2010, Orlando, Florida, U.S.A.
3. Del Prato S, et al – Linagliptin monotherapy improves glycaemic control and measures of beta-cell function in Type 2 diabetes. Poster No 695-P from the 70th American Diabetes Association Scientific Sessions, 25-29 June 2010, Orlando, Florida, U.S.A.
4. Gomis R. et al – Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. Poster No 551-P from the 70th American Diabetes Association Scientific Sessions, 25-29 June 2010, Orlando, Florida, U.S.A.
5. Kawamori R. et al – Linagliptin Provides Superior Glycemic Control Compared to Voglibose as Monotherapy in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. Poster No 632-P from the 70th American Diabetes Association Scientific Sessions, 25-29 June 2010, Orlando, Florida, U.S.A.
6. Kawamori R. et al – Linagliptin Monotherapy Improves Glycemic Control in Japanese Patients with T2DM over 12 Weeks. Poster number 696-P from the 70th American Diabetes Association Scientific Sessions, 25-29 June 2010, Orlando, Florida, U.S.A.
7. Kahn S – The Importance of  $\beta$ -Cell Failure in the Development and Progression of Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;86(9):4047-4058.
8. Blech S. et al – The Metabolism and Disposition of the Oral Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Linagliptin, in Humans. *Drug Metabolism and Disposition*: 2010;38:667-678.
9. International Diabetes Federation. Available at [www.idf.org](http://www.idf.org) accessed on: 1 March 2010.
10. Morrish, N.J. et al – Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2: S14-S21.