

Basel, 9. Juni 2009

Roche beginnt Phase-III-Studien mit innovativem Medikament zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Diabetikern nach überstandem Herzinfarkt

In The Lancet veröffentlichte SYNCHRONY-Studie untermauert kardioprotektives Potenzial von Aloglitazar

Roche gab heute bekannt, dass sie klinische Phase-III-Studien für Aloglitazar beginnen wird. Der innovative PPAR-Co-Agonist R1439 wurde speziell entwickelt, um die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Hochrisikopatienten mit Typ-2-Diabetes zu senken. Diese Entscheidung stützt sich auf Daten aus der Phase-II-Studie SYNCHRONY, die heute im Fachjournal *The Lancet*¹ veröffentlicht wird und auf der Tagung der American Diabetes Association (ADA) in New Orleans, USA, angekündigt wurde. Das Phase-III-Studienprogramm wird voraussichtlich in der zweiten Jahreshälfte 2009 beginnen.

Die SYNCHRONY-Studie, eine placebokontrollierte Dosisfindungsstudie bei Typ-2-Diabetikern, zeigte, dass Aloglitazar eine ausgewogene synergistische Wirkung sowohl auf die Blutfettwerte als auch auf die Blutzuckereinstellung mit einem guten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil bei Patienten mit Typ-2-Diabetes hat.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind zurzeit mit einem Anteil von 50 Prozent die Haupttodesursache bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.² Obwohl Leitlinien empfehlen, dass das kardiovaskuläre Risiko in dieser Patientengruppe gesenkt werden sollte, indem Faktoren wie gestörte Blutfettwerte, Bluthochdruck, Körpergewicht und erhöhter Blutzucker unter Kontrolle gebracht werden,^{3,4} erreichen die meisten Patienten nach wie vor ihre Behandlungsziele nicht und bleiben damit anfällig für kardiovaskuläre Ereignisse.⁵ Und dies in Anbetracht dessen, dass einer von zehn Menschen, die ein akutes Koronarsyndrom (ACS) erleiden, innerhalb von einem Jahr verstirbt.⁶

„Roche ist zuversichtlich, dass Aloglitazar das Potenzial hat, die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in dieser Hochrisikogruppe von Patienten zu senken, und ist deshalb entschlossen, die klinische Entwicklung rasch weiter voranzutreiben“, sagte Jean-Jacques Garaud, Global Head of Development der Division Pharma von Roche.

Die zielgerichtete Phase-III-Endpunktstudie wird untersuchen, ob die einmal tägliche Behandlung mit 150 µg Aleglitazar die kardiovaskuläre Sterblichkeit, die Häufigkeit nichttödlicher Herzinfarkte und Schlaganfälle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes senkt. Der Untersuchungsansatz in dieser ausgewählten Hochrisikogruppe von Patienten ist einzigartig, weil bislang noch für kein Medikament gezeigt werden konnte, dass es das kardiovaskuläre Risiko bei Typ-2 Diabetikern nach einem akuten kardiovaskulären Ereignis senkt.

Professor Robert Henry, SYNCHRONY-Prüfarzt, Leiter der Abteilung Endokrinologie und Stoffwechsel und Professor für Medizin an der University of California in San Diego, USA, erklärte: „Die vorteilhafte Ausgewogenheit des Sicherheits- und Wirksamkeitsprofils von Aleglitazar, die in der SYNCHRONY-Studie beobachtet wurde, bedeutet ermutigende kurzfristige klinische Daten für dieses Präparat und spricht stark für die Überführung in die Phase-III-Prüfung“.

Nach der Entscheidung zum Übergang in die Phase III ist Aleglitazar das dritte klinische Phase-III-Studienprogramm im Bereich des Stoffwechsels. Die neue Phase-III-Studie ist eine kardiovaskuläre Endpunktstudie zur Untersuchung des Potenzials der einmal täglichen Behandlung mit 150 µg Aleglitazar, die kardiovaskuläre Mortalität, die Häufigkeit nichttödlicher Herzinfarkte und Schlaganfälle bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mit einem kürzlich überstandenen akuten Koronarsyndrom zu senken.

Über die SYNCHRONY-Studie

Die SYNCHRONY-Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie bei 332 Typ-2-Diabetikern, die entweder zuvor noch nicht mit Antidiabetika behandelt oder mit bis zu zwei oralen Antidiabetika behandelt worden waren. Die Studie, welche die blutzuckersenkende und blutfettregulierende Wirkung sowie das Sicherheitsprofil von Aleglitazar bestimmen sollte, bestätigte das günstige Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil der einmal täglichen Dosis von 150 µg Aleglitazar und lieferte weitere Argumente für den Beginn der klinischen Prüfung der Phase III.

Die Patienten durchliefen eine einfachblinde 4- bis 5-wöchige Placebo-Vorlaufphase und wurden anschliessend für die 16-wöchige Behandlung mit Aleglitazar in einer von vier einmal täglichen Dosen (50, 150, 300 oder 600 µg), Placebo oder 45 mg Pioglitazon randomisiert.

Der primäre Endpunkt – die dosisabhängige Senkung des HbA1c-Wertes verglichen mit dem Placebo – wurde erreicht, und es wurden Wirkungen im Bereich von -0,36% (95%-KI: 0,00 bis -0,70, p=0,048) mit 50 µg Aleglitazar bis -1,35% (95%-KI: -0,99 bis -1,70, p<0,0001) mit der 600-µg-Dosis beobachtet. Vor allem

die einmal tägliche Dosis von 150 µg Aleglitazar (die in klinischen Studien weiter geprüft wird) bewirkte eine ähnliche Senkung des HbA1c-Wertes wie Pioglitazon (-0,85%, 95%-KI: -0,50 bis -1,20, $p < 0,0001$ vs. -0,71%, 95%-KI: -0,36 bis -1,06, $p < 0,0001$).

Die sekundären klinischen Endpunkte der Studie waren die Veränderung des Nüchternblutzuckerspiegels und des Blutfettprofils gegenüber den Ausgangswerten. Im Vergleich zum Placebo wurde mit Aleglitazar eine signifikante dosisabhängige Senkung des Nüchternblutzuckers (-1,0 mmol/l mit 50 µg bis -3,3 mmol/l mit 600 µg), der Triglyceride (-27,8% mit 50 µg bis -51,6% mit 600 µg), und des LDL-Cholesterins (-9,1% mit 50 µg bis -25,9% mit 600 µg) sowie ein signifikanter dosisabhängiger Anstieg des HDL-Cholesterins (8,2% mit 50 µg bis 22,9% mit 300 µg) beobachtet. Bemerkenswerterweise entfaltete die Behandlung mit der einmal täglichen Dosis von 150 µg Aleglitazar eine stärkere Wirkung auf Triglyceride, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin als 45 mg Pioglitazon.

Bekannte PPAR- α - (Creatinin-Anstieg) und PPAR- γ -bedingte Wirkungen (Ödem, Hämodilution und Gewichtszunahme) wurden dosisabhängig beobachtet, unter diesen war die Inzidenz von Ödemen ähnlich wie mit Placebo und niedriger als mit Pioglitazon, und die Körpergewichtszunahme war geringer als mit Pioglitazon.

Über Aleglitazar

Aleglitazar ist ein innovatives Prüfmedikament zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität sowie der Inzidenz und der Auswirkungen von nichttödlichen Herzinfarkten und Schlaganfällen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die vor kurzem ein akutes Koronarsyndrom erlitten haben.

Aleglitazar ist ein rational entwickeltes Molekül, das eine ausgewogene doppelte PPAR- α/γ -Aktivierung bewirkt. Es kombiniert die mit der PPAR- γ -Aktivierung einhergehenden Verbesserungen der peripheren Insulinempfindlichkeit (und daher auch der Blutzuckereinstellung) mit einer verbesserten Beherrschung der Dyslipidämie, die häufig mit der PPAR- α -Aktivierung verbunden ist. Aleglitazar wird nun in klinischen Phase-III-Studien geprüft.

Über Diabetes

Diabetes ist eine Erkrankung, die durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel infolge eines Insulinmangels und/oder einer Resistenz gegen dessen Wirkung gekennzeichnet ist. Der Typ-2-Diabetes, bei dem anfangs noch keine Insulintherapie erforderlich ist, macht 90 Prozent aller Diabetesfälle weltweit aus.ⁱⁱ

Diabeteskomplikationen wie koronare Herzkrankheit und periphere arterielle Verschlusskrankheit,

Schlaganfall, diabetische Neuropathie, Amputationen, Nierenversagen und Erblindung führen zu zunehmender Behinderung, kürzerer Lebenserwartung und hohen Gesundheitskosten für praktisch jede Gesellschaft.ⁱⁱ Nach aktuellen Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation leiden mehr als 180 Millionen Menschen weltweit an Diabetes.ⁱⁱ Diese Zahl wird sich bis 2030 wahrscheinlich mehr als verdoppeln.

Über Roche

Roche mit Hauptsitz in Basel, Schweiz, ein führendes, forschungsorientiertes Unternehmen ist spezialisiert auf die beiden Geschäfte Pharma und Diagnostics. Als weltweit grösstes Biotech-Unternehmen entwickelt Roche klinisch differenzierte Medikamente für die Onkologie, Virologie, Entzündungs- und Stoffwechselkrankheiten und Erkrankungen des Zentralnervensystems. Roche, ein Pionier im Diabetesmanagement, ist auch der weltweit bedeutendste Anbieter von In-vitro-Diagnostik und gewebebasierten Krebstests. Medikamente und Diagnostika, welche die Gesundheit, die Lebensqualität und die Überlebenschancen von Patienten entscheidend verbessern sind das strategische Ziel der personalisierten Medizin von Roche. 2008 beschäftigte Roche weltweit über 80'000 Mitarbeitende und investierte fast 9 Milliarden Franken in die Forschung und Entwicklung. Der Konzern erzielte einen Umsatz von 45,6 Milliarden Franken. Genentech, USA, gehört vollständig zur Roche-Gruppe. An Chugai Pharmaceutical, Japan, hält Roche die Mehrheitsbeteiligung. Für weitere Informationen: www.roche.com.

Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.

Medienstelle Roche-Gruppe

Telefon: +41-61-688 8888 / E-Mail: basel.mediaoffice@roche.com

- Daniel Piller (Leiter)
- Alexander Klauser
- Martina Rupp
- Claudia Schmitt
- Nina Schwab-Hautzinger

¹ Henry R et al. The dual peroxisome proliferator-activated receptor α/δ : results from SYNCHRONY, a phase II, randomised, dose-ranging study in patients with type 2 diabetes. *The Lancet*, online edition, 8 June 2009

² World Health Organisation. Diabetes Fact Sheet No 312, November 2008

³ American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 1: S12-54

⁴ Graham I et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur heart J* 2007; 28: 2375-414

⁵ Saydah SH et al. poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291: 335-42

⁶ Montalescot G and al. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J* 2007; 28: 1409-1417