



## Comunicado de prensa

---

Contactos de medios: Edwin Rios  
(787)474-8131

Lcda. Vanessa Lugo  
(787)474-8094

**Estudios de Fase III dados a conocer recientemente para JANUVIA™, el medicamento en investigación de Merck de administración una vez al día para la diabetes de tipo 2, demostraron una reducción significativa en los niveles de azúcar en la sangre cuando se usa como monoterapia o como tratamiento añadido**

WASHINGTON, D.C., 10 de junio de 2006 –Los estudios nuevos de Fase III publicados recientemente y presentados hoy aquí en la 66ava. LXVI Sesión Científica Anual de la *American Diabetes Association* (ADA) demostraron que JANUVIA™ (fosfato de sitagliptina), el medicamento oral en investigación de Merck & Co., Inc., de administración una vez al día para la diabetes de tipo 2, redujo significativamente los niveles de azúcar en la sangre (glucosa) cuando se usa como monoterapia o como tratamiento añadido de dos terapias comúnmente usadas (metformina o pioglitazona). Además, el tratamiento con JANUVIA mejoró las mediciones de la función de las células beta. Las células beta son células en el páncreas que producen y secretan insulina (una hormona que ayuda al cuerpo a usar la glucosa para producir energía).

En estos estudios, JANUVIA tuvo una incidencia general de efectos secundarios comparable a la del placebo y fue generalmente bien tolerado. Los efectos secundarios más comunes informados con JANUVIA ( $\geq 3\%$  y más que placebo) fueron congestión o secreción nasal y dolor de garganta; dolor de cabeza; diarrea; infección de las vías respiratorias superiores; dolor de las articulaciones; e infección de las vías urinarias (con diferencias que fluctuaron entre 0.1% y 1.5% frente a placebo).

JANUVIA es un medicamento en investigación de administración una vez al día que, si se aprueba, sería potencialmente el primero de una clase nueva de medicamentos orales (inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 [DPP-4]) que mejora la capacidad del propio cuerpo para reducir el azúcar en la sangre (glucosa) cuando está elevada. El mecanismo de acción de los inhibidores de la DPP-4 es distinto al de cualquier clase de agentes que bajan la glucosa actualmente disponibles.

Un factor de pronóstico importante de la magnitud de la reducción de A1C como respuesta al tratamiento antihiper glucémico es el nivel basal de A1C del paciente; el A1C es una Medida de la glucosa en la sangre media de una persona durante un periodo de dos a tres meses. En tres estudios

- continúa -

de monoterapia en pacientes con niveles de A1C de ligera a moderadamente elevadas (los niveles basales medias de A1C fluctuaron entre 7.5% y 8.1%), JANUVIA 100 mg una vez al día (la dosis de registro propuesta) reflejó reducciones medias significativas en A1C con placebo sustrato que fluctuaron entre 0.60% y 1.05%.

En estos estudios, el efecto medio de JANUVIA en los niveles de A1C fue mayor con los niveles basales de A1C más altas. JANUVIA demostró reducciones medias significativas de A1C con placebo-sustrato que fluctuaron entre 1.20% y 1.50% en pacientes con niveles basales de A1C más altas (un estrato predefinido de pacientes con A1C basal  $\geq 9\%$ ; los pacientes se inscribían en los estudios con un nivel basal de A1C  $\geq 6.5\%$  y  $\leq 10\%$ ). En los pacientes situados en el estrato predefinido más bajo (A1C basal  $< 8\%$ ), las reducciones medias de A1C con placebo-sustrato fluctuaron entre 0.44% y 0.57%. Los estudios de monoterapia también demostraron que JANUVIA redujo sustancialmente tanto los niveles de glucosa plasmática en ayunas (GPA) como de glucosa postprandial, o después de comer, (GPP).

“Los datos para JANUVIA presentados hoy mostraron efectos de reducción de glucosa significativos en una gama de pacientes con diabetes de tipo 2, en especial en aquellos con niveles basales de A1C más elevadas. En estos estudios, se observó una baja frecuencia de hipoglucemia y JANUVIA fue, en general, neutral en el peso”, señaló el Dr. Edward S. Horton, vicepresidente del Joslin Diabetes Center en Boston y jefe de su división de investigación clínica. “Si se aprueba, JANUVIA proporcionaría a los facultativos una adición nueva y valiosa a los tratamientos disponibles para tratar esta enfermedad compleja y crónica”.

En dos estudios de adición de Fase III en pacientes con control inadecuado de sus niveles de glucosa en la sangre en metformina o pioglitazona (una tiazolidinediona o TZD) con niveles basales de A1C de ligera a moderadamente elevadas (niveles basales de A1C de aproximadamente el 8%), JANUVIA 100 mg una vez al día demostró reducciones adicionales significativas de A1C con placebo-sustrato de 0.65% y 0.70%, respectivamente (ambos  $p < 0.001$  frente a placebo). Aproximadamente, el doble de los pacientes lograron la meta de A1C menos al 7% con la adición de JANUVIA frente a placebo (47 por ciento frente a 18 por ciento y 45 por ciento frente a 23 por ciento en el estudio de adición con metformina y el estudio de adición con pioglitazona, respectivamente).

La disfunción de las células beta, caracterizada por una reducción de la capacidad para producir niveles adecuados de insulina, ocurre en las etapas iniciales del proceso patológico y es requerida para que se desarrolle diabetes de tipo 2. En los estudios de monoterapia, JANUVIA produjo mejorías significativas en las mediciones de la función de las células beta: HOMA-Beta y la relación proinsulina/insulina en ayunas

“Merck está comprometido en descubrir y desarrollar tratamientos nuevos para pacientes con diabetes de tipo 2. Creemos que nuestro medicamento en investigación JANUVIA

- continúa -

representa un ejemplo de este compromiso”, señaló el Dr. John Amatruda, vicepresidente de investigación clínica de Trastornos Metabólicos de Merck & Co., Inc. “Merck tiene un programa de investigación sustancial para JANUVIA y esperamos compartir los resultados de los estudios preclínicos, clínicos y de mecanismo de acción con la comunidad científica.”

Se evaluarón la seguridad y tolerabilidad de JANUVIA en dosis de una vez al día de 100 mg y 200 mg (el doble de la dosis de registro propuesta) combinando los datos de dos estudios de monoterapia y dos de adición. La incidencia global de eventos adversos clínicos y de laboratorio fue similar entre JANUVIA y placebo. La incidencia de hipoglucemia fue similar entre JANUVIA y placebo (1.2% en 100 mg, 0.9% en 200 mg y 0.9% en placebo) y no se observó ningún cambio clínicamente significativo del peso corporal con JANUVIA en comparación con placebo en estos estudios. Los efectos secundarios más comunes informados con JANUVIA ( $\geq 3\%$  y mayor que placebo) fueron congestión o secreción nasal y dolor de garganta; dolor de cabeza; diarrea; infección de las vías respiratorias superiores; dolor de las articulaciones; e infección de las vías urinarias (con diferencias que fluctuaron entre 0.1% y 1.5% frente a placebo).

Para las evaluaciones de laboratorio, no se observaron diferencias clínicamente significativas en las incidencias de cambios predefinidos de los valores de laboratorio. Aunque no fueron clínicamente significativos, se observaron aumentos menores del ácido úrico, del recuento de células blancas (debido a un aumento menor en el recuento de neutrófilos), y una disminución menor de la fosfatasa alcalina con JANUVIA frente a placebo. En estos estudios, no se observaron cambios significativos de los signos vitales o en el ECG incluyendo intervalos QTc .

### **Resultados de estudios presentados para JANUVIA como monoterapia**

En los estudios de monoterapia, se demostró que JANUVIA 100 mg una vez al día produjo una reducción significativa del A1C y GPA en un estudio de 12 semanas de duración entre pacientes japoneses (Estudio # 201), y una reducción significativa de los niveles de A1C, GPA y GPP en estudios de 24 semanas (Estudio # 021) y 18 semanas de duración (Estudio # 023).

### **PÓSTER # 537-P (Estudio #201)**

Este estudio aleatorizado con doble ciego, controlado por placebo y de grupo paralelo evaluó la eficacia y tolerabilidad de JANUVIA en 151 pacientes japoneses de entre las edades de 27 y 69 años con diabetes de tipo 2. En este estudio, los pacientes con diabetes de tipo 2 ingresaron en un período introductorio de dieta y ejercicio de ocho semanas. Después del periodo introductorio, los pacientes con A1C  $\geq 6.5\%$  y  $< 10\%$  fueron elegibles para ser asignados aleatoriamente a JANUVIA 100 mg una vez al día o placebo durante un período de tratamiento de 12 semanas. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 1:1 a JANUVIA (n=75) o placebo (n=76).

El valor basal medio de A1C fue del 7.5% en el grupo de JANUVIA y del 7.7% en el grupo de placebo. A la semana 12, se observó una reducción en el A1C de -0.65% en el grupo de JANUVIA en comparación con un aumento de 0.41% en el grupo placebo, obteniéndose una diferencia de grupos

entre tratamiento en el A1C de  $-1.05\%$  (IC del 95%:  $-1.27\%$ ,  $-0.84\%$ ;  $p<0.001$ ). En este estudio, JANUVIA 100 mg una vez al día mostró reducciones medias significativas en las siguientes mediciones:

Medida	Valor (con placebo-sustrato)	
HbA1c	$-1.05\%$	( $p<0.001$ )
GPA	$-31.9$ mg/dL	( $p<0.001$ )
GPP a las 2 horas	$-80.9$ mg/dL	( $p<0.001$ )

En este estudio de monoterapia en pacientes japoneses, la incidencia global de experiencias adversas informadas fue similar entre los grupos de tratamiento. El tratamiento con JANUVIA 100 mg fue bien tolerado sin notificación de experiencias adversas de hipoglucemia. El peso corporal disminuyó respecto al valor basal por  $-0.1$  kg con la dosis de registro propuesta de JANUVIA de 100 mg y por  $-0.7$  kg en los pacientes en placebo ( $p=0.003$ , diferencia entre grupos de tratamiento).

#### RESUMEN # 1995-PO (Estudio # 021)

Se evaluó la eficacia y seguridad de JANUVIA en un estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo con 741 pacientes con diabetes de tipo 2 principalmente leve a moderada (A1C medio basal del 8%). Después de un período de eliminación farmacológica para aquellos que estaban tomando un antihiper glucémico y un período introductorio sencillo-cego con placebo, los pacientes con edades comprendidas entre las edades de 18 y 75 años con un valor de A1C  $\geq 7\%$  y  $\leq 10\%$  fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) a placebo, JANUVIA 100 mg una vez al día o JANUVIA 200 mg una vez al día. En la dosis de registro propuesta de 100 mg, JANUVIA produjo resultados medios de reducción de glucosa significativos:

Medida	Valor (con placebo-sustrato)	
HbA1c	$-0.79\%$	( $p<0.001$ )
GPA	$-17.1$ mg/dL	( $p<0.001$ )
GPP a las 2 horas	$-46.7$ mg/dL	( $p<0.001$ )

En una estratificación preespecificada de pacientes según su A1C basal, los pacientes con un valor A1C basal más elevado experimentaron medias mayores de reducción de A1C que aquellos con niveles basales más bajos. La siguiente tabla muestra la gama de respuestas observadas con JANUVIA 100 mg en pacientes con valores A1C basales distintos:

HbA1c basal	Reducción (con placebo-sustrato)	
$\geq 9\%$ (media 9.58%)	$-1.52\%$	( $p<0.001$ )
8% a 8.9% (media 8.36%)	$-0.80\%$	( $p<0.001$ )
$<8\%$ (media 7.39%)	$-0.57\%$	( $p<0.001$ )

En este estudio de monoterapia de 24 semanas de duración, la incidencia de experiencias adversas de hipoglucemia o

gastrointestinales fue similar entre JANUVIA y placebo. Se observó una disminución del peso corporal respecto al valor basal de -0.2 kg con la dosis de registro propuesta de JANUVIA de 100 mg y de -1.1 kg en los pacientes que recibieron placebo ( $p=0.008$ , diferencia entre grupos de tratamiento).

#### **RESUMEN # 1996-PO (Estudio # 023)**

Se evaluarón la eficacia y seguridad de JANUVIA en un estudio aleatorizado doble-ciego, controlado por placebo de 18 semanas en pacientes entre las edades de 27 y 76 años con diabetes de tipo 2. Después de un período de limpieza de medicamentos para los pacientes que estaban tomando un antihiper glucémico y un período inicial sencillo-ciego de 2 semanas de duración con placebo, los 521 pacientes con A1C  $\geq 7\%$  y  $\leq 10\%$  fueron asignados aleatoriamente a razón de 1:2:2 a placebo, JANUVIA 100 mg una vez al día o JANUVIA 200 mg una vez al día. En este estudio, JANUVIA 100 mg una vez al día produjo reducciones medias significativas de A1C, GPA y GPP en pacientes con diabetes de tipo 2 principalmente leve a moderada (A1C basal medio 8.1%). Las reducciones medias observadas fueron:

<u>Medida</u>	<u>Valor (con placebo-sustrato)</u>	
HbA1c	-0.60%	( $p<0.001$ )
GPA	-19.7 mg/dL	( $p<0.001$ )
GPP a las 2 horas	-46.3 mg/dL	( $p<0.05$ )

Al estratificarse de acuerdo con sus valores basales A1C, los pacientes exhibieron la siguiente gama de respuesta para la reducción media de A1C:

<u>HbA1c basal</u>	<u>Reducción (con placebo-sustrato)</u>	
$\geq 9\%$ (media 9.48%)	-1.20%	( $p<0.001$ )
8% a 8.9% (media 8.40%)	-0.61%	( $p=0.004$ )
$<8\%$ (media 7.37%)	-0.44%	( $p=0.003$ )

En este estudio de 18 semanas, no hubo un aumento significativo de hipoglucemia ni eventos adversos gastrointestinales con JANUVIA comparado con placebo. Se observó una reducción similar del peso corporal con JANUVIA 100 mg (-0.6 kg) y placebo (-0.7 kg).

#### **Resultados de estudios presentados para JANUVIA como terapia de adición**

En dos estudios separados de adición de Fase III de 24 semanas, JANUVIA 100 mg una vez al día mejoró significativamente los niveles de A1C al añadirse a la terapia en pacientes con control inadecuado con metformina o pioglitazona. En este estudio, los pacientes tenían niveles de A1C de ligera a moderadamente elevadas (A1C basal medio de aproximadamente el 8%).

#### **RESUMEN # 501-P (Estudio #020)**

En un estudio de doble ciego de 24 semanas, 701 pacientes con control glucémico inadecuado con metformina (por lo menos 1500 mg al día) fueron asignados aleatoriamente para añadir

JANUVIA 100 mg una vez al día o placebo. JANUVIA 100 mg una vez al día añadido a los pacientes con control inadecuado con metformina y con niveles de A1C de ligera a moderadamente elevadas (A1C basal medio del 8.0%) condujo a una reducción media adicional significativa de A1C, GPA y GPP a las 24 semanas, según se muestra a continuación:

Medida	Valor (con placebo-sustrato)	
HbA1c	-0.65%	(p<0.001)
GPA	-25.4 mg/dL	(p<0.001)
GPP a las 2 horas	-50.6 mg/dL	(p<0.001)

Al añadirse a pacientes con control inadecuado con metformina, JANUVIA fue bien tolerado en general, sin aumento en la incidencia de hipoglucemia o eventos adversos gastrointestinales, en comparación con el grupo de placebo del estudio. Los cambios de peso corporal fueron similares entre los grupos de tratamiento: JANUVIA 100 mg + metformina y placebo + metformina.

#### **RESUMEN # 556-P (Estudio # 019)**

En otro estudio doble-ciego de 24 semanas, 353 pacientes que no habían logrado el control glucémico con pioglitazona 30 mg o 45 mg fueron asignados aleatoriamente para recibir pioglitazona con JANUVIA 100 mg una vez al día o pioglitazona con placebo. Los pacientes tenían niveles de A1C de ligera a moderadamente elevadas (A1C basal medio del 8.05%). JANUVIA 100 mg al día añadido a pioglitazona condujo a reducciones adicionales significativas de A1C y GPA, al compararse a pioglitazona con placebo, según se muestra a continuación:

Medida	Valor (con placebo-sustrato)	
HbA1c	-0.70%	(p<0.001)
GPA	-17.7 mg/dL	(p<0.001)

En general, JANUVIA 100 mg en combinación con pioglitazona fue bien tolerado con una incidencia general de eventos adversos e hipoglucemia similar a la combinación de placebo con pioglitazona. Se observó una incidencia ligeramente más alta de dolor abdominal, y de la incidencia general de experiencias adversas gastrointestinales preespecificadas selectas en los pacientes que recibieron JANUVIA. Los cambios de peso corporal fueron similares entre los grupos de tratamiento: JANUVIA 100 mg + pioglitazona y placebo + pioglitazona.

#### **Resultados de estudios presentados para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal**

JANUVIA se elimina principalmente por el riñón. Debido a esto, se estudiaron dosis más bajas para los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa para lograr niveles plasmáticos de JANUVIA en pacientes con insuficiencia renal similares a las logradas en los pacientes con función renal normal. Merck llevó a cabo un estudio de ajuste de dosis en dichos pacientes, incluyendo pacientes con estadio de enfermedad renal terminal en diálisis.

En este estudio de 54 semanas controlado por placebo con pacientes con diabetes de tipo 2 (N=91) con insuficiencia renal, JANUVIA se administró en 25 mg a pacientes con insuficiencia renal severa, incluyendo los pacientes en diálisis, y a 50 mg a pacientes con insuficiencia renal moderada. En este estudio, hubo 2.5 veces más pacientes en JANUVIA (n=65) que placebo (n=26), y 4.5 veces más de los pacientes en JANUVIA que los que recibieron placebo tenían enfermedad de las coronarias o fallo cardíaco preexistente.

La eficacia con dosis ajustadas de JANUVIA fue similar a la de otros estudios clínicos con JANUVIA. Después de que todos los pacientes habían completado al menos 38 semanas de tratamiento, la incidencia global de experiencias adversas (EA) EA serias y discontinuaciones debido a EA junto con EA de laboratorio y EA cardíacas fueron similares entre los dos grupos del estudio. Hubo cuatro muertes en 65 pacientes que recibieron JANUVIA y una muerte en 26 pacientes que recibieron placebo. En los pacientes que recibieron JANUVIA, un paciente murió debido a cáncer pancreático y tres pacientes en diálisis con enfermedad cardiovascular preexistente (muerte repentina, infarto al miocardio y durante la hemodiálisis). Uno de los 26 pacientes que recibieron glicipizida murió de sepsis. Ninguna de las muertes fue caracterizada por los investigadores como asociada al medicamento.

Este estudio continúa según lo planificado con resultados finales del período de tratamiento de 54 semanas previstos para el otoño de 2006.

#### **Presentación oral de última hora**

JANUVIA se destacará en una presentación de última hora en la reunión anual de la ADA el martes, 13 de junio de 2006.

#### **Información sobre JANUVIA**

JANUVIA es el inhibidor en investigación de la DPP-4 de Merck de administración una vez al día por vía oral para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. JANUVIA es un inhibidor potente y altamente selectivo de la DPP-4. Los inhibidores de la DPP-4 ejercen su efecto mejorando el sistema corporal natural que reduce el azúcar en la sangre, el sistema de incretinas. Cuando la

azúcar en la sangre es elevada, las incretinas actúan de dos maneras para ayudar al cuerpo a regular los niveles elevados de azúcar en la sangre: activan el páncreas para que aumente la insulina y envían una señal al hígado para que reduzca la producción de glucosa. Los inhibidores de la DPP-4 mejoran la capacidad propia del cuerpo de controlar los niveles de azúcar en la sangre al aumentar los niveles activos de las hormonas incretinas en el cuerpo, ayudando a disminuir los niveles de azúcar en la sangre en los pacientes con diabetes de tipo 2.

JANUVIA ha sido aceptado para evaluación estándar por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA). Merck espera una resolución de la FDA sobre la Solicitud de Fármaco Nuevo (NDA) para mediados de octubre. La compañía también sigue adelante con solicitudes en otros países fuera de los Estados Unidos. Además, Merck prevé que MK-0431A, el medicamento en investigación que combina JANUVIA con metformina para la diabetes de tipo 2, sea presentado ante la FDA en 2006 en vez de 2007.

### **Información sobre la diabetes de tipo 2**

La diabetes de tipo 2 es una condición en la cual el cuerpo tiene niveles altos de azúcar en la sangre o glucosa. Con la diabetes de tipo 2 es posible que el cuerpo no produzca suficiente insulina (Lo que ayuda al cuerpo a usar la glucosa), que la insulina producida por el cuerpo no funcione tan eficazmente como debe o que el cuerpo produzca demasiada glucosa. Los pacientes con diabetes pueden sufrir enfermedad del corazón, enfermedad renal, ceguera, problemas vasculares o neurológicos que pueden conducir a amputación, y un aumento de la mortalidad.

Cerca de 21 millones de personas en Estados Unidos, o el siete por ciento de la población, tienen diabetes, siendo la diabetes de tipo 2 responsable del 90 al 95 por ciento de los casos. Aproximadamente, dos tercios de las personas diagnosticadas con diabetes de tipo 2 no han logrado un control adecuado de sus niveles de azúcar en la sangre (A1C menor del siete por ciento, según lo recomendado por la *American Diabetes Association*). Se estima que uno de cada tres estadounidenses nacidos en el año 2000 desarrollarán diabetes en algún momento de su vida. Actualmente, hay más de 194 millones de personas con diabetes a nivel mundial y, si no se hace nada para detener la epidemia, esta cifra podrá superar los 333 millones para el año 2025.

### **Acerca de Merck**

Merck & Co., Inc. es una compañía global de productos farmacéuticos basada en la investigación y dedicada a poner a los pacientes primero. Establecida en 1891, Merck descubre, desarrolla, fabrica y comercializa vacunas y medicamentos para atender necesidades médicas no alcanzadas. La compañía también dedica amplios esfuerzos en aumentar el acceso a los medicamentos mediante programas de largo alcance que no sólo donan medicamentos de Merck, sino que ayudan a llevarlos hasta las personas que los necesitan. Merck también publica información imparcial sobre la salud como un servicio sin fines de lucro. Para más información, visite [www.merck.com](http://www.merck.com).

### **Declaración proyectada de Merck**

Este comunicado de prensa contiene "declaraciones proyectadas", según la definición de dicho término en la Ley de Reforma de Litigios de Valores Privados de 1995. Dichas declaraciones se basan en las expectativas administrativas actuales e implican riesgos e incertidumbres, que podrán hacer que los resultados se diferencien substancialmente de los indicados en las declaraciones. Las declaraciones proyectadas pueden incluir declaraciones con respecto al desarrollo del producto, el potencial del producto o el desempeño financiero. No puede garantizarse ninguna declaración proyectada, y los resultados reales podrán diferenciarse substancialmente de los resultados proyectados. Merck no asume ninguna obligación de actualizar públicamente ninguna declaración proyectada, ya sea como resultado de información nueva, acontecimientos futuros o de otra manera. Las declaraciones proyectadas en este comunicado de prensa deben evaluarse junto con las múltiples incertidumbres que afectan a los negocios de Merck, en especial las mencionadas en las declaraciones de precaución bajo el Item 1 del Formulario 10-K de Merck correspondiente al año finalizado el 31 de diciembre de 2005 y en sus informes periódicos en el Formulario 10-Q y el Formulario 8-K, que la empresa incorpora en este documento por referencia.

###