

**POUR DIFFUSION IMMÉDIATE**

***Mise à jour sur les données cliniques présentée lors de la réunion de l'ADA***

***Les données présentées au cours de la réunion de l'ADA démontrent que la sitagliptine et la metformine utilisées conjointement en tant que traitement initial ont entraîné une réduction significative de la glycémie au cours de 54 semaines chez des patients atteints de diabète de type 2***

- *L'utilisation expérimentale de la sitagliptine et de la metformine en tant que traitement d'association initial a entraîné une amélioration de la maîtrise de la glycémie au cours d'une année comparativement à la metformine en monothérapie.*
- *Une étude d'investigation distincte a démontré que la sitagliptine entraînait une amélioration significative de la glycémie lorsqu'elle était utilisée conjointement avec une sulfonylurée ou une sulfonylurée et la metformine en association comparativement à une sulfonylurée en monothérapie ou en association avec la metformine.*
- *Une nouvelle étude portant sur la sitagliptine laisse supposer que la metformine agit différemment que les inhibiteurs de la DPP-4 à l'égard de l'augmentation du taux de GLP-1 actif total.*
- *D'autres données laissent également supposer que lorsqu'elles sont utilisées en association, la sitagliptine et la metformine agissent de façon complémentaire sur le taux de GLP-1 chez les adultes en santé.*
- *Une analyse groupée de données recueillies auprès de 5 141 patients a démontré que l'incidence globale des réactions défavorables, l'incidence des réactions défavorables graves et celle des abandons associés à des réactions défavorables étaient similaires dans le groupe traité au moyen de la sitagliptine et dans le groupe non exposé au médicament pendant une période allant jusqu'à deux ans.*

**CHICAGO, III. Le 26 juin 2007** – Les études cliniques présentées dans le cadre des 67<sup>e</sup> Sessions scientifiques annuelles de l'*American Diabetes Association* (ADA) démontrent que l'utilisation expérimentale de la sitagliptine et de la metformine en tant que traitement d'association initial a entraîné une amélioration significative de la glycémie au cours de 54 semaines ainsi que des marqueurs de la fonction des cellules bêta chez les patients atteints du diabète de type 2. De nouvelles données recueillies dans le cadre d'études expérimentales démontrent également que la sitagliptine a entraîné une amélioration significative de la maîtrise de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 lorsqu'elle était utilisée conjointement avec une sulfonylurée (traitement d'association double), soit le glimépiride, ou lorsqu'elle était utilisée avec une sulfonylurée et la metformine (traitement d'association triple). D'autres données sur l'efficacité et l'innocuité de la sitagliptine ont également été présentées au cours de la réunion. La sitagliptine est un agent ciblé, à prise quotidienne, qui fait partie d'une nouvelle classe d'antihyperglycémiant connus sous le nom d'inhibiteurs de la DPP-4 (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4). Ce médicament n'est pas encore disponible ni approuvé au Canada.

**L'utilisation expérimentale de la sitagliptine et de la metformine en association, en tant que traitement initial, a entraîné une amélioration de la maîtrise de la glycémie au cours d'une année comparativement à la metformine en monothérapie. (LB-04; étude # 36)**

« Dans bien des cas, un traitement initial au moyen d'un seul médicament ne permet pas aux patients d'atteindre les valeurs cibles de glycémie. Plusieurs patients nécessitent un traitement d'association initial et doivent respecter un certain régime alimentaire et un programme d'exercice afin d'atteindre et maintenir les valeurs cibles de glycémie », a déclaré le D<sup>r</sup> Daniel Drucker, professeur de médecine et directeur du *Banting and Best Diabetes Centre* à Toronto. « La sitagliptine utilisée conjointement avec la metformine a entraîné une amélioration de la glycémie

### Mise à jour sur les données cliniques présentée lors de la réunion de l'ADA/2

pendant plus d'un an. Les répercussions engendrées par cette découverte sont importantes pour les patients atteints de diabète de type 2 modéré à grave qui doivent atteindre des valeurs cibles optimales de glycémie afin de ralentir l'évolution de la maladie et les complications qui lui sont associées. »

À la suite d'une étude initiale de phase A contrôlée par placebo d'une durée de 24 semaines (n = 1091), 762 patients qui présentaient un taux initial moyen d'HbA1c\* de 8,7 pour cent ont amorcé une étude de phase B à double insu et avec comparateur actif d'une durée de 30 semaines portant sur leurs traitements actifs antérieurs : sitagliptine à 50 mg/metformine à 1 000 mg deux fois par jour (n = 161); sitagliptine à 50 mg/metformine à 500 mg deux fois par jour (n = 160); metformine à 1 000 mg deux fois par jour (n = 153); metformine à 500 mg deux fois par jour (n = 147) et sitagliptine à 100 mg une fois par jour (n = 141). Les résultats de l'étude ont démontré une diminution du taux moyen d'HbA1c de 1,8 pour cent au cours de 54 semaines chez les patients traités au moyen de la sitagliptine à 50 mg et de la metformine à 1 000 mg à raison d'une dose deux fois par jour.

Dans le groupe traité au moyen de la sitagliptine à 50 mg en association avec la metformine à 1 000 mg à raison d'une dose deux fois par jour (n = 153), les deux tiers des patients (67 pour cent) qui ont poursuivi l'étude au-delà de la 24<sup>e</sup> semaine ont atteint les valeurs cibles recommandées par l'*American Diabetes Association* (ADA), soit un taux de HbA1c inférieur à 7 pour cent, comparativement à 44 pour cent dans le groupe traité au moyen de la metformine à 1 000 mg deux fois par jour (n = 134). De plus, 48 pour cent des patients traités au moyen de la sitagliptine à 50 mg en association avec la metformine à 500 mg à raison d'une dose deux fois par jour (n = 147), 25 pour cent des patients traités au moyen de la metformine à 500 mg deux fois par jour (n = 117) et 23 pour cent des patients traités au moyen de la sitagliptine à 100 mg une fois par jour ont atteint le taux cible d'HbA1c recommandé par l'ADA. L'Association canadienne du diabète recommande un taux cible d'HbA1c de  $\leq 7$  pour cent.

Certaines données ont permis de déterminer la durée de la réponse à chacun des traitements. Selon ces données, 85 pour cent des patients traités au moyen de la sitagliptine à 50 mg en association avec la metformine à 1 000 mg à raison d'une dose deux fois par jour et 70 pour cent des patients traités au moyen de la sitagliptine à 100 mg une fois par jour qui ont atteint un taux cible d'HbA1c inférieur à 7 pour cent à 24 semaines présentaient toujours un taux d'HbA1c inférieur à 7 pour cent de 54 semaines (n = 96 et n = 33, respectivement). De plus, 80 pour cent des patients traités au moyen de la sitagliptine à 50 mg en association avec la metformine à 500 mg à raison d'une dose deux fois par jour (n = 65), 79 pour cent des patients traités au moyen de la metformine à 1 000 mg deux fois par jour (n = 63) et 59 pour cent des patients traités au moyen de la metformine à 500 mg deux fois par jour (n = 34) qui ont atteint un taux cible d'HbA1c inférieur à 7 pour cent à 24 semaines présentaient toujours un taux d'HbA1c inférieur à 7 pour cent de 54 semaines.

Au cours des 54 semaines de l'étude, 5 des 182 patients (3 pour cent traités au moyen de la sitagliptine à 50 mg en association avec la metformine à 1 000 mg à raison d'une dose deux fois par jour et 2 des 182 patients (1 pour cent) traités au moyen de la metformine à 1 000 mg deux fois par jour ont souffert d'au moins une crise d'hypoglycémie. Par ailleurs, la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux était similaire à celle observée chez les patients traités au moyen de la metformine en monothérapie (26 pour cent comparativement à 31 pour cent chez les patients traités au moyen de la metformine à 1 000 mg deux fois par jour).

- suite -

---

\* Le taux d'HbA1c est une mesure de la glycémie moyenne d'une personne sur une période de deux à trois mois. Le taux initial d'HbA1c est un important facteur prédictif du degré de réduction de l'HbA1c à la suite d'un traitement antihyperglycémiant.

**Une étude expérimentale a démontré que la sitagliptine entraîne une amélioration significative de la maîtrise de la glycémie lorsqu'elle est utilisée conjointement avec une sulfonylurée ou avec une sulfonylurée et la metformine en association comparativement à une sulfonylurée en monothérapie ou à une sulfonylurée et la metformine en association (affiche # 535-P; étude # 035)**

Au cours de cette étude, laquelle était conçue afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la sitagliptine chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie n'était pas maîtrisée de façon adéquate (taux d'HbA1c variant entre 7,5 pour cent et 10,5 pour cent) au moyen d'une sulfonylurée (glimépiride) en monothérapie ou au moyen d'une sulfonylurée (glimépiride) et de la metformine en association, la sitagliptine a entraîné une variation significative du taux d'HbA1c, par rapport au placebo, de 0,9 pour cent chez les patients traités au moyen du glimépiride administré conjointement avec la metformine et de 0,6 pour cent chez les patients traités au moyen du glimépiride en monothérapie ( $p < 0,001$  pour chaque comparaison avec le placebo).

À la suite d'un ajustement de la posologie, d'une période de stabilisation dans le cadre de laquelle les patients recevaient du glimépiride (à raison d'au moins 4 mg/jour) avec ou sans metformine (à raison d'au moins 1 500 mg/jour) et d'une période placebo préliminaire de 2 semaines, 441 patients qui présentaient un taux initial moyen d'HbA1c de 8,3 pour cent ont reçu au hasard de la sitagliptine à 100 mg une fois par jour ou le placebo pendant 24 semaines. Parmi eux, 212 patients ont été traités au moyen du glimépiride en monothérapie (106 patients la sitagliptine et 106 patients recevant le placebo) et 229 patients au moyen du glimépiride et de la metformine en association (116 patients recevant la sitagliptine, 113 patients recevant le placebo). Le paramètre principal de l'étude était la variation du taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales au sein de l'ensemble de la cohorte de patients.

Au cours de l'étude, l'ajout de la sitagliptine à un traitement au moyen d'une sulfonylurée avec ou sans metformine a été généralement bien toléré. Cependant, on a rapporté une incidence globale plus élevée des effets indésirables (60 pour cent vs 47 pour cent) et des effets indésirables associés au médicament (15 pour cent vs 7 pour cent) chez les patients traités au moyen du glimépiride avec ou sans metformine à qui on a administré de la sitagliptine comparativement à ceux ayant reçu le placebo. Une incidence accrue d'hypoglycémie au sein du groupe recevant la sitagliptine comparativement au groupe recevant le placebo (12 pour cent vs 2 pour cent, respectivement) est à l'origine, en partie, de ces pourcentages plus élevés. En outre, on a observé un pourcentage accru d'hypoglycémie à la suite de l'administration conjointe d'antihyperglycémifiants et de sulfonylurées. Après 24 semaines, on a également observé une augmentation du poids corporel plus grande chez les patients recevant de la sitagliptine comparativement à ceux recevant le placebo (variation moyenne par rapport aux valeurs initiales de +0,8 kg et de -0,4 kg, respectivement;  $p < 0,001$ ).

**L'utilisation expérimentale de la sitagliptine et de la metformine en tant que traitement d'association initial a entraîné une amélioration de la fonction des cellules bêta chez les patients atteints de diabète de type 2 (0533-P; étude # 036)**

« La déficience progressive et inévitable des cellules bêta, soit les cellules du pancréas produisant l'insuline, est à l'origine du diabète de type 2. Cette déficience survient de façon progressive malgré un régime alimentaire approprié, un programme d'exercice physique et les traitements présentement offerts, a expliqué le D<sup>r</sup> Drucker. La sitagliptine administrée conjointement avec la metformine permet d'améliorer la fonction des cellules bêta, ce qui constitue une percée potentiellement importante quant au traitement du diabète de type 2. »

### *Mise à jour sur les données cliniques présentée lors de la réunion de l'ADA/4*

Au cours de cette étude expérimentale, on a évalué les effets de l'administration concomitante de la sitagliptine et de la metformine sur la fonction des cellules bêta chez 1 091 patients atteints de diabète de type 2 ayant participé à une étude contrôlée par placebo d'une durée de 24 semaines dans le cadre de laquelle ils recevaient au hasard l'un des six traitements suivants : sitagliptine à 50 mg/metformine à 1 000 mg deux fois par jour (n = 182); sitagliptine à 50 mg/metformine à 500 mg deux fois par jour (n = 190); metformine à 1 000 mg deux fois par jour (n = 182); metformine à 500 mg deux fois par jour (n = 182), sitagliptine à 100 mg une fois par jour (n = 179) ou placebo (n = 176). Parmi ces patients, un sous-groupe de 500 patients a subi un test de tolérance au glucose dans le cadre duquel des échantillons ont été prélevés sur une base continue. La fonction des cellules bêta était mesurée à l'aide d'une évaluation à base de modèle informatisé. Les paramètres relatifs à la fonction des cellules bêta de ce modèle permettaient de prévoir le taux de sécrétion d'insuline, puis de définir ce taux selon les éléments statiques (réactivité des cellules bêta en présence d'une glycémie supérieure au taux de base à la suite d'un repas) et dynamiques (réactivité des cellules bêta par rapport au taux d'augmentation d'une glycémie supérieure au taux de base à la suite d'un repas).

Après 24 semaines, on a observé une réactivité statique et dynamique accrue des cellules bêta dans tous les groupes de traitement actif comparativement au groupe recevant le placebo. En outre, la réactivité des cellules bêta semblait augmenter en fonction de l'ajout d'un médicament, soit lorsque la sitagliptine était administrée conjointement avec une dose élevée de metformine, comparativement à chacun des médicaments en monothérapie. Les résultats recueillis au moyen du modèle analytique des cellules bêta ont démontré que la sitagliptine administrée conjointement avec la metformine a entraîné une augmentation de 49 pour cent du changement mesuré au niveau de la réactivité statique des cellules bêta comparativement à la metformine en monothérapie (20,1 pour cent pour la sitagliptine à 50 mg et metformine à 1 000 mg deux fois par jour vs 13,5 pour cent pour la metformine à 1 000 mg deux fois par jour). De plus, à la suite de l'administration concomitante de la sitagliptine et de la metformine, on a observé une augmentation de 114 pour cent du changement mesuré au niveau de la réactivité dynamique des cellules bêta comparativement à la metformine en monothérapie (151,0, sitagliptine à 50 mg/metformine à 1 000 mg deux fois par jour vs 70,7, metformine à 1 000 mg deux fois par jour).

### **La sitagliptine et la metformine en association exercent un effet complémentaire pour augmenter la concentration du GLP-1 actif chez les adultes en santé (0286-OR; étude # 050)**

Une étude clinique à double insu, contrôlée par placebo, et avec répartition aléatoire portant sur la pharmacologie a été menée auprès de 16 adultes en santé afin d'évaluer les effets complémentaires de la sitagliptine et de la metformine sur le GLP-1, soit une hormone incrépine importante. Au cours de chaque période de traitement d'une durée de deux jours, les sujets recevaient l'un des quatre traitements suivants : sitagliptine, metformine, sitagliptine et metformine en association ou placebo.

Au cours de l'étude, la sitagliptine et la metformine en monothérapie provoquaient une augmentation des concentrations de GLP-1 global et postprandial (1,95- et 1,76 fois les valeurs initiales ( $p < 0,001$ ) comparativement au placebo. Lorsqu'elles étaient administrées conjointement, la sitagliptine et la metformine entraînaient une augmentation de la concentration du GLP-1 actif de 4,12 fois les valeurs initiales ( $p < 0,001$ ) comparativement au placebo. Contrairement aux taux de GLP-1 actif, augmentés par les deux médicaments, le taux total de GLP-1 (lequel comprend à la fois les formes active et inactive du GLP-1) augmentait à la suite de l'administration de la metformine seule et non pas à la suite de l'administration de la sitagliptine. Ces observations correspondent à l'effet engendré par la sitagliptine, soit une augmentation du taux de GLP-1 actif et une diminution de la clairance. Cependant, elles laissent également croire que la metformine agit de façon différente afin d'augmenter le taux de GLP-1 actif. Cette étude démontre que ces deux médicaments ont un effet complémentaire sur le taux de GLP-1.

- suite -

### *Mise à jour sur les données cliniques présentée lors de la réunion de l'ADA/5*

« Il s'agit de la première étude menée chez des sujets humains qui démontre que la metformine augmente le taux d'incrétine et de GLP-1 et qu'elle favorise, par conséquent, l'augmentation du taux total de GLP-1. Lorsqu'elle est administrée conjointement avec la sitagliptine, soit un inhibiteur de la DPP-4 qui freine la dégradation du GLP-1 en empêchant sa destruction, on observe une augmentation du taux de GLP-1 plus importante que celle observée avec tout autre médicament en monothérapie », a déclaré le D<sup>r</sup> Daniel Drucker. « Il semblerait que la metformine entraîne une augmentation du taux total de GLP-1 et que la sitagliptine aide le GLP-1 à demeurer actif, il semble que les deux médicaments agissent de façon complémentaire. »

Le GLP-1 joue un rôle important quant à la régulation de la glycémie au sein de l'organisme. Lorsque des aliments sont ingérés, le tractus gastro-intestinal libère du GLP-1 afin de stimuler les cellules bêta du pancréas de sorte qu'elles sécrètent de l'insuline, soit une hormone qui permet à l'organisme d'utiliser le glucose comme source d'énergie. Le GLP-1 inhibe également la libération du glucagon par les cellules alpha du pancréas, lesquelles envoient, à leur tour, un signal au foie afin de diminuer la production de glucose.

### **Une analyse groupée de données recueillies auprès de 5 141 patients a démontré que l'incidence globale des réactions défavorables, l'incidence des réactions défavorables graves et celle des abandons associés à des réactions défavorables étaient similaires dans le groupe traité au moyen de la sitagliptine et dans le groupe non exposé au médicament pendant une période allant jusqu'à deux ans (affiche # 534-P)**

Le profil d'innocuité et de tolérance de la sitagliptine a été évalué au moyen de données groupées provenant de neuf études de phase IIB et de phase III, incluant celles énoncées ci-dessus, dont la durée variait entre 24 et 104 semaines et dans le cadre desquelles 5 141 patients ont reçu de la sitagliptine à raison de 100 mg une fois par jour (n = 2 786) ou d'autres traitements (placebo ou un comparateur actif) (n = 2 355). Ces études visaient à évaluer la sitagliptine en monothérapie, en association avec la metformine en tant que traitement initial ou en association avec un autre médicament oral en tant que traitement d'appoint (metformine, pioglitazone, sulfonyleurée ou sulfonyleurée et metformine en association).

La sitagliptine à 100 mg administrée une fois par jour était généralement bien tolérée en monothérapie ainsi que dans le cadre d'un traitement d'association ou d'un traitement d'appoint. En ce qui concerne les réactions défavorables (réactions défavorables cliniques ou anomalies biochimiques), la fréquence globale des réactions défavorables, la fréquence des réactions défavorables graves et celle des abandons associés à des réactions défavorables étaient similaires dans le groupe traité au moyen de la sitagliptine et dans les groupes recevant un autre traitement (placebo ou comparateur actif). Le nombre de réactions indésirables reliées au médicament était plus élevé chez les patients non exposés au médicament en raison d'une hyperglycémie observée chez les patients traités au moyen d'une sulfonyleurée (puisque l'analyse groupée comprenait les résultats d'études dans le cadre desquelles les patients qui ne recevaient pas de sitagliptine étaient traités au moyen d'une sulfonyleurée).

Voici les réactions cliniques défavorables, exprimées selon un taux de  $\geq 1$  événement par 100 patients-années, observées chez les patients traités au moyen de la sitagliptine comparativement aux patients non exposés, respectivement : nasopharyngite [12 vs 9], hypoglycémie [9 vs 58], élévation de la glycémie [5 vs 9], ostéoarthrite [2 vs 1], dermatite de contact [1 vs < 1], tremblements [1 vs < 1], congestion nasale [1 vs < 1] et diminution de la glycémie [1 vs 3].

- suite -

### **À propos de Merck Frosst**

Chez Merck Frosst, les patients passent avant tout. Merck Frosst Canada Ltée est une société de recherche pharmaceutique qui découvre, met au point et commercialise une vaste gamme de produits et vaccins novateurs destinés à améliorer la santé humaine. Le Centre de recherche thérapeutique Merck Frosst, soit l'un des plus grands centres de recherche biomédicale au Canada, a pour mandat de découvrir de nouveaux traitements contre les maladies respiratoires et inflammatoires, le diabète, l'ostéoporose et l'hypertension. Merck Frosst est l'un des vingt premiers investisseurs en recherche et développement au Canada. En 2006, l'entreprise a investi 114 millions de dollars en R-D. On peut obtenir de plus amples renseignements sur Merck Frosst à l'adresse <http://www.merckfrosst.com>.

### **Déclarations prospectives**

Ce communiqué de presse contient des « déclarations prospectives » au sens du *Private Securities Litigation Reform Act* de 1995. Ces déclarations prospectives sont basées sur les estimations actuelles de la direction et comportent des risques et des incertitudes, susceptibles d'entraîner des résultats considérablement différents de ceux projetés. Les déclarations prospectives peuvent comprendre des déclarations relatives au développement des produits, à leur potentiel et à leur performance financière. Aucune déclaration prospective ne peut être garantie, et les résultats réellement obtenus peuvent être considérablement différents de ceux prévus. Merck n'est pas tenue de publier des mises à jour des déclarations prospectives, que ce soit suite à de nouvelles informations, à des événements futurs ou à tout autre élément. Il convient d'évaluer les déclarations prospectives figurant dans ce communiqué de presse en tenant compte des nombreuses incertitudes affectant les activités de Merck, plus particulièrement celles mentionnées à l'Article 1, Avertissements, du formulaire 10-K de Merck pour l'année s'achevant le 31 décembre 2006, et dans les rapports périodiques figurant sur les formulaires 10-Q et 8-K, que la société incorpore par renvoi.

- 30 -

### **POUR PLUS D'INFORMATION, VEUILLEZ COMMUNIQUER AVEC :**

**Martine Drolet**  
Relations publiques  
Merck Frosst Canada Ltée  
(514) 428-3037

**Melissa Maloul**  
Cohn and Wolfe  
(514) 845-2257 poste 228