

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus
Marx

Prüfzentrum

Universitätsklinikum RWTH Aachen,
Medizinische Klinik I

EudraCT

2012-003858-81

Ergebnisbericht gemäß § 42b AMG

- Synopse -

Version 02, Datum 04.01.2021

**Effect of Linagliptin therapy on myocardial diastolic
function in patients with type 2 diabetes mellitus**

Monozentrische, prospektive, kontrollierte, doppelblinde, randomisierte, zweiarmige
Phase II Studie

EudraCT Nummer: 2012-003858-81

Vorlage-Nummer: 4039010

Kurztitel: Diastolische Dysfunktion

Sponsor der klinischen Prüfung:

RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan
der Medizinischen Fakultät Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig

Prüfer:

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx
Direktor der Medizinischen Klinik I, Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,
Tel.: 0241/80 80092 , Fax: 0241/80 3380092

Autor des Abschlussberichtes:

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx
Direktor der Medizinischen Klinik I, Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,
Tel.: 0241/80 80092 , Fax: 0241/80 3380092

| Prüfer | Prüfzentrum | EudraCT |
|------------------------------------|---|----------------|
| Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx | Universitätsklinikum RWTH Aachen, Medizinische Klinik I | 2012-003858-81 |

Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor / Vertreter

RWTH Aachen, im Auftrag des
Sponsorvertreters,
Koordinierender Geschäftsführer
des CTC-A
Dr. Rainer Schuckelt

Unterschrift

Ort, Datum

Prüfer

Univ. – Prof. Dr. med. Nikolaus Marx

Unterschrift

Ort, Datum

Autor des Ergebnisberichtes

Univ. – Prof. Dr. med. Nikolaus Marx

Unterschrift

Ort, Datum

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus
Marx

Prüfzentrum

Universitätsklinikum RWTH Aachen,
Medizinische Klinik I

EudraCT

2012-003858-81

| | |
|--------------------------------------|---|
| Sponsor | RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de |
| Handelsname des Arzneimittels | Trajenta® 5 mg Filmtabletten |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Linagliptin |
| Titel der Studie | Effect of Linagliptin therapy on myocardial diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus Kurztitel: Diastolic Dysfunction Prüfplanversion: Version 03, 13. März 2014 inkl. folgender Amendments: Substantielles Amendment 01, 31.10.2013 Substantielles Amendment 02, 13.03.2014 |
| Prüfer der klinischen Prüfung | Name: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx Institut: Medizinische Klinik I, Uniklinik RWTH Aachen Adresse: Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89301 Fax. 0241 / 80 82545 Email: nmarx@ukaachen.de |
| Studienzentrum: | Uniklinik RWTH Aachen Medizinische Klinik I Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen |
| Publikationen | - |
| Studienzeitraum | First-Patient-In: 03.09.2013 Last-Patient-Out: 03.12.2014 Die Studiendauer beträgt pro Patient 6 Monate Die klinische Prüfung wurde am 03.12.2014 vorzeitig abgebrochen. Bedauerlicherweise haben die eingereichten sub. Amendments Nr.1 und 2 als auch die Involvierung von niedergelassenen Hausärzten und Kardiologen keine Veränderung der Rekrutierungsproblematik bewirkt. Ferner ist der Versuch weitere Kliniken zu involvieren aufgrund des sehr schwer zu findenden Patientenkollektives gescheitert. Unter |

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus
Marx

Prüfzentrum

Universitätsklinikum RWTH Aachen,
Medizinische Klinik I

EudraCT

2012-003858-81

| | |
|--------------------------------------|--|
| Sponsor | RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de |
| Handelsname des Arzneimittels | Trajenta® 5 mg Filmtabletten |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Linagliptin |
| | den gegebenen Bedingungen hätte sich die Rekrutierungs- und somit die Studienlaufzeit um ein vielfaches verlängert und die Aktualität der zu untersuchenden Studien-Hypothese wäre nicht ausreichend gegeben gewesen. |
| Phase der klinischen Prüfung | Phase II-Studie |
| Art des Vorhabens | <p>Die Patienten werden nach dem Zufallsprinzip der Behandlungs- oder der Placebogruppe zugeordnet. Die Patienten nehmen entsprechend der Randomisierung über einen Zeitraum von 6 Monaten einmal täglich 5 mg Linagliptin oder Placebo ein.</p> <p>Zu Beginn der Studienteilnahme als auch nach 3 und 6 Monaten findet eine echokardiographische Untersuchung, eine 24-Stunden-Blutdurchmessung als auch Laborbestimmungen (Glukose, HbA1c, BNP) statt.</p> <div data-bbox="630 1361 1412 1874" data-label="Diagram"> <pre> graph LR A[60 patients] --> B[Randomization] B --> C[Linagliptin 5 mg n=30] B --> D[Placebo n=30] C --> E[Echocardiography Blood sampling 24 h-RR] D --> E E --> F[3 months] F --> G[Echocardiography Blood sampling 24 h-RR] G --> H[6 months] H --> I[Echocardiography Blood sampling 24 h-RR] </pre> </div> |
| Studienziele | Die Zielkriterien sind die Evaluierung der Wirkung von Linagliptin 5 mg versus Placebo auf die diastolische |

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus
Marx

Prüfzentrum

Universitätsklinikum RWTH Aachen,
Medizinische Klinik I

EudraCT

2012-003858-81

| | |
|--|--|
| Sponsor | RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de |
| Handelsname des Arzneimittels | Trajenta® 5 mg Filmdtablets |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Linagliptin |
| | Dysfunktion, bestimmt durch eine transthorakale Echokardiographie, und die Auswirkung auf den NT-proBNP Wert als Biomarker der Herzinsuffizienz. |
| Primärer Zielparameter | Änderungen der linksventrikulären diastolischen Funktion nach 6 Monaten im Vergleich zur Baseline-Visite. Die Bestimmung erfolgt mittels 2D-Echokardiographie und dem neuen 3D Parameter Global Strain Rate E. Änderungen der linksventrikulären diastolischen Funktion im Vergleich zwischen Zustand zu Beginn der Studie (Baseline) und 6 Monaten später, gemessen an den standardisierten Parametern E/é und linksatriellen (LA) Volumen |
| Sekundäre Zielparameter | Veränderungen im Serumlevel von NT-proBNP |
| Studiendesign | Monozentrische, prospektive, kontrolliert-randomisierte, doppelblinde, zweiarmige interventionelle Pilotstudie |
| Prüfmedikation / Behandlungsstrategie | Handelsname: Trajenta® 5 mg Filmdtablets Wirksubstanz: Linagliptin Dosis: 5 mg 1x täglich Anwendungsgebiet: Trajenta® ist bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert. Art der Einnahme: oral Chargennummer: B131000904, B141002835 |
| Behandlungsdauer | 6 Monate |
| Vergleichsbedingung/ -medikation | Placebo Wirksubstanz: keine Dosis: 1x täglich Art der Einnahme: oral Chargennummer: B131000905, B141002829 |

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus
Marx

Prüfzentrum

Universitätsklinikum RWTH Aachen,
Medizinische Klinik I

EudraCT

2012-003858-81

| | |
|--------------------------------------|---|
| Sponsor | RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de |
| Handelsname des Arzneimittels | Trajenta® 5 mg Filmtabletten |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Linagliptin |
| Gesamtzahl Patienten | Geplante Fallzahl: 60 Gescreente Patienten: 487 Eingeschlossene und randomisierte Patienten: 8 Drop-outs: 2 Patienten haben die Studienteilnahme auf eigenen Wunsch frühzeitig beendet. Bei 4 Patienten wurden die Studienteilnahme am 03.12.2014 abgebrochen, da eine eventuelle Placebo-Einnahme aus ärztlicher Sicht nicht zu vertreten war. 2 Patienten hatten zum Zeitpunkt des Studienabbruchs bereits ihre Studienteilnahme gemäß Protokoll beendet. |
| Studienpopulation | Patienten mit Typ2 Diabetes mellitus und einer diastolischen Dysfunktion ($\epsilon < 8$) |
| Einschlusskriterien | - volljährige Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus - HbA1c > 7% - Patienten mit einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion, die mittels Echokardiographie ermittelt wurde - eine stabile antidiabetische Medikation seit zumindest 6 Wochen haben, die eine maximal tolerierte Metformindosis enthält (es sei denn es besteht eine Metformin-Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen das Medikament) - Indikation für eine zusätzliche anti-diabetische Medikation besteht (nach Einschätzung des Prüfarztes) |
| Ausschlusskriterien | - Diabetes mellitus Type 1 - neben der Diastolischen Dysfunktion weitere funktionelle Störungen des Herzens - unkontrollierter Bluthochdruck - Vorhofflimmern innerhalb der letzten zwei Monate |

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus
Marx

Prüfzentrum

Universitätsklinikum RWTH Aachen,
Medizinische Klinik I

EudraCT

2012-003858-81

| | |
|--|---|
| Sponsor | RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de |
| Handelsname des Arzneimittels | Trajenta® 5 mg Filmtabletten |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Linagliptin |
| | <ul style="list-style-type: none"> - Einnahme eines DPP-4 Inhibitors oder GLP-1 Agonisten - Lebererkrankungen (ALT oder AST > 3-fach erhöht) oder bekannte Leberzirrhose - akute bösartige Erkrankungen - HbA1c > 10% - medizinisch relevantes Ereignis der Herzkranz- und gehirnversorgenden Gefäße innerhalb der letzten sechs Wochen, eine andauernde Angina Pectoris oder eine unzureichende Blutversorgung bei Stresstests - schwangere und stillende Frauen - andere Erkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes in Verbindung mit der Studienmedikation zu einem Gesundheitsrisiko führen könnte - Einnahme eines anderen Studienmedikamentes innerhalb der letzten 30 Tage - Bekannte Allergie gegen Linagliptin - Regelmäßiger Konsum von Alkohol, Drogen oder Schmerzmittel - Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung hin - Aktive maligne Erkrankung außer Basaliome - Patienten, die in der Vergangenheit bereits einmal eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse hatten |
| <u>Kriterien zur Bewertung der Sicherheit</u> | <p>Bei den Patienten beider Gruppen wurde initial, nach 3 und nach 6 Monaten die diastolische Dysfunktion untersucht, auf die Linagliptin einen Einfluss haben könnte.</p> <p>Mit Hilfe von Patiententagebüchern und einem Blutzuckermessgerät wurde die Stabilität des Blutzuckerwertes überprüft.</p> |

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus
Marx

Prüfzentrum

Universitätsklinikum RWTH Aachen,
Medizinische Klinik I

EudraCT

2012-003858-81

| | |
|---|---|
| Sponsor | RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de |
| Handelsname des Arzneimittels | Trajenta® 5 mg Filmtabletten |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Linagliptin |
| | Inzidenz von AEs und SAEs |
| <u>Kriterien zur Bewertung der Wirksamkeit</u> | Wirkung einer (add on) Linagliptintherapie versus Placebo auf die diastolische Dysfunktion bei Typ 2 Diabetes mellitus Patienten sowie Veränderungen im Serumlevel von NT-proBNP. |
| Statistische Methoden: | Alle erhobenen Parameter sollten deskriptiv ausgewertet werden. |
| Wesentliche Prüfplanänderungen: | Änderung der IMPD (genehmigt: 27.09.2013); Anpassung der Einschlusskriterien im substantiellen Amendment 01 (genehmigt: 16.12.2013); Anpassung der Einschlusskriterien im substantiellen Amendment 02 (genehmigt: 27.05.2014) |

ZUSAMMENFASSUNG:

Wirksamkeitsergebnisse:

Die vorliegende Studie war darauf ausgerichtet, die Wirkung von Linagliptin auf die diastolische Funktion des Herzens bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus zu untersuchen. Dies erfolgte unter der Hypothese, dass Linagliptin eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion bewirkt. Leider gelang es trotz intensiver Bemühungen nicht, ausreichend Patienten für die Studie zu rekrutieren, sodass wir diese frühzeitig abbrechen mussten. Eine Beantwortung der Fragestellung war auf Grund der geringen Patientenzahl nicht möglich.

Sicherheitsergebnisse:

Bei den insgesamt 8 eingeschlossenen Patienten traten insgesamt vier SAEs auf. Bei keinem Ereignis wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt. Schwerwiegende Nebenwirkungsreaktionen (SUSARs) wurden im Rahmen der Studie nicht beobachtet.

Alle aufgeführten, aus der Studie ausgeschiedenen Patienten sind nicht im Zusammenhang mit einem unerwünschten Ereignis (oder SAE) ausgeschieden.

| Prüfer | Prüfzentrum | EudraCT |
|------------------------------------|--|----------------|
| Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx | Universitätsklinikum RWTH Aachen, Medizinische Klinik I | 2012-003858-81 |

| | |
|--------------------------------------|---|
| Sponsor | RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de |
| Handelsname des Arzneimittels | Trajenta® 5 mg Filmtabletten |
| Wirkstoff/ Aktive Substanz | Linagliptin |

SCHLUSSFOLGERUNG:

Die Wirkung von Linagliptin auf die diastolische Funktion des Herzens bleibt eine relevante Fragestellung, die wir mit diesem Studienvorhaben nicht beantworten konnten. Die inzwischen weite Verbreitung von DPP-4 Inhibitoren in Deutschland machte eine Rekrutierung geeigneter Patienten äußerst schwierig, sodass ein solches Vorhaben auch bei kleiner Patientenzahl nur multizentrisch möglich erscheint.