



Lilly S.A.  
Avda. de la Industria, 30  
28108 Alcobendas (Madrid)  
Tel. 91 663 50 00  
www.lilly.es

---

**Fecha:** 26 de octubre de 2021

---

## NOTA DE PRENSA

# **The Lancet publica nuevos datos de Tirzepatida que muestran que los resultados inéditos de esta innovadora molécula en diabetes se mantienen durante dos años**

***Hubo una mejora en el perfil del riesgo cardiovascular sin aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares mayores***

**Madrid, 26 de octubre de 2021.-** Los adultos con diabetes tipo 2 y riesgo cardiovascular (CV) elevado experimentaron reducciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y peso corporal superiores a la insulina glargina titulada en las tres dosis de tirzepatida, que se mantuvieron en el periodo de dos años estudiado, según los resultados del ensayo clínico SURPASS-4 de Eli Lilly and Company (NYSE:LLY) publicados recientemente en *The Lancet*. A las 52 semanas, la dosis más alta de tirzepatida consiguió una reducción de HbA1c del 2,58% y de peso de 11,7kg en comparación con los resultados obtenidos con el tratamiento de insulina glargina (reducción de HbA1c del 1,44% y aumento de peso de 1,9kg) para la estimación de eficacia<sup>1</sup>.

SURPASS-4 es el mayor ensayo clínico completado hasta la fecha del programa de fase III que estudia tirzepatida como potencial tratamiento para la diabetes tipo 2. El objetivo primario se midió a las 52 semanas y los participantes continuaron con el tratamiento hasta las 104 semanas o hasta la finalización del estudio. Se estableció como finalización la acumulación de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), para evaluar la seguridad CV. **Los datos recientemente publicados del periodo de tratamiento posterior a las 52 semanas muestran que los participantes que tomaron tirzepatida mantuvieron la HbA1c y el control de peso hasta dos años después.**

Hubo una mejora en el perfil del riesgo cardiovascular (presión arterial y perfil lipídico incluyendo los triglicéridos) sin aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. En el análisis de seguridad se evaluó el MACE-4 adjudicado, un criterio de valoración compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio, ictus y hospitalización por angina inestable. En el estudio SURPASS-4, comparando tirzepatida con la insulina glargina, no se identificó un mayor riesgo cardiovascular con tirzepatida; se observó un riesgo relativo de 0,74 (intervalo de confianza del 95%, 0,51 a 1,08).

---

<sup>1</sup> La estimación de la eficacia representa la eficacia antes de suspender el fármaco del estudio o de iniciar el tratamiento de rescate para la hiperglicemia grave persistente.

*“Los resultados del estudio SURPASS-4 son especialmente llamativos por varias cuestiones. Ya conocíamos la robustez de las mejoras en peso y glicada asociadas a tirzepatida. Ahora tenemos evidencia de que esas mejoras se mantienen estables durante un periodo de dos años”, comenta el Dr. Santiago Tofé, endocrinólogo en el Hospital Universitario Son Espases de Balesares e investigador del programa SURPASS en España. “Además, me gustaría destacar que estos valores de glicada, próximos al umbral diagnóstico de diabetes, se obtuvieron en una cohorte con una duración prolongada de la diabetes (13 años), lo que refuerza el potencial de eficacia clínica en un espectro muy amplio de pacientes”.*

Para el Dr. Tofé, otro aspecto destacable de este ensayo reside en los resultados en comparación con el tratamiento insulínico: *“una terapia inyectable basada en el agonismo de la vía incretínica alcanzó una diferencia de 1,4% de glicada y 15 kg de peso con respecto a la insulina con un aceptable perfil de seguridad cardiovascular y tolerancia, lo que nos indica muy claramente cuál es el camino a seguir en el manejo de los pacientes con diabetes de tipo 2.”*

El perfil de seguridad general de tirzepatida, evaluado durante todo el periodo del estudio de 104 semanas, fue consistente con los resultados de seguridad medidos a las 52 semanas, sin nuevos hallazgos. Los efectos secundarios gastrointestinales fueron los más comunes, ocurriendo normalmente durante el periodo de intensificación y descendiendo después a lo largo del tiempo.

Tirzepatida es un innovador fármaco de acción dual que integra las acciones del polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa (GIP) y de un agonista de los receptores de glucagón-1 (GLP-1) en una sola molécula, representando una nueva clase de medicamentos que está siendo estudiada para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

España está participando en el desarrollo clínico de esta molécula con la involucración de 60 centros de investigación.

#### **NOTA PARA EL EDITOR**

SURPASS-4 fue un ensayo clínico global abierto basado en la comparación de la seguridad y eficacia de tres dosis de tirzepatida (5 mg, 10 mg y 15 mg) frente a la insulina glargina titulada en 2.002 adultos con diabetes tipo 2 con riesgo CV elevado, que eran tratados hasta con tres medicamentos anti-hiperglucémicos orales (metformina, sulfonilurea o un inhibidor de SGLT-2). Del total de los participantes asignados al azar, 1.819 (91%) completaron la visita del objetivo principal a las 52 semanas y 1.706 (85%) completaron el estudio con el tratamiento. La duración media del estudio fue de 85 semanas y 202 participantes (10%) completaron los dos años.

Los participantes del estudio tenían, de media, diabetes desde 11,8 años, una HbA1c inicial de 8,52% y un peso inicial de 90,3kg. Más del 85% de los participantes tenía antecedentes de eventos cardiovasculares. En el grupo de insulina glargina, la dosis de insulina se administró siguiendo un algoritmo de tratamiento a objetivo, con el fin de mantener la glucemia en ayunas por debajo de 100 mg/dL. La dosis inicial media de insulina glargina fue de 10 unidades por día y la dosis media de insulina glargina a las 52 semanas fue de 43,5 unidades por día.

SURPASS-4 logró cada uno de sus objetivos primarios y secundarios clave. Las tres dosis de tirzepatida (5 mg, 10 mg y 15 mg) condujeron a reducciones superiores de la HbA1c y del peso

corporal en comparación con la insulina glargina para ambas estimaciones<sup>2</sup> a las 52 semanas (objetivo de valoración primario). En concreto, los resultados de la estimación de la eficacia mostraron:

- Reducción de la HbA1c: -2,24% (5 mg), -2,43% (10 mg), -2,58% (15 mg), -1,44% (insulina glargina).
- Cambio de peso: -7,1 kg (-8,1%, 5 mg), -9,5 kg (-10,7%, 10 mg), -11,7 kg (-13,0%, 15 mg), +1,9 kg (+2,2%, insulina glargina).
- Porcentaje de participantes que alcanzan niveles de HbA1c <7%: 81% (5 mg), 88% (10 mg), 91% (15 mg), 51% (insulina glargina).
- Porcentaje de participantes que alcanzan niveles de HbA1c <5,7% (no controlado para error de tipo I): 23% (5 mg), 33% (10 mg), 43% (15 mg), 3% (insulina glargina).

En la estimación según régimen de tratamiento<sup>3</sup>, cada una de las dosis de tirzepatida condujo a reducciones estadísticamente significativas de los niveles de HbA1c y peso corporal frente a la insulina glargina:

- Reducción de HbA1c: -2,11% (5 mg), -2,30% (10 mg), -2,41% (15 mg), -1,39% (insulina glargina)
- Reducción del peso: -6,4 kg (5 mg), -8,9 kg (10 mg), -10,6 kg (15 mg), +1,7 kg (insulina glargina)
- Porcentaje de participantes que lograron HbA1c <7%: 75,1% (5 mg), 82,9% (10 mg), 84,9% (15 mg), 48,8% (insulina glargina)

Los participantes que tomaron tirzepatida mantuvieron los niveles de HbA1c y el control de peso hasta dos años en los análisis exploratorios.

- Los valores medios de HbA1c a las 52 y 104 semanas fueron:
  - A las 52 semanas (N=1.750): 6,3% (5 mg), 6,1% (10 mg), 6,0% (15 mg), 7,1% (insulina glargina)
  - A las 104 semanas (N=199): 6,4% (5 mg), 6,1% (10 mg), 6,1% (15 mg), 7,5% (insulina glargina).
- Los cambios de peso a las 52 y 104 semanas fueron:
  - A las 52 semanas (N=1.750): -7,1 kg (-8,1%, 5 mg), -9,5 kg (-10,7%, 10 mg), -11,7 kg (-13,0%, 15 mg), +1,9 kg (+2,2%, insulina glargina)
  - A las 104 semanas (N=199): -5,8 kg (-8,6%, 5 mg), -10,4 kg (-10,8%, 10 mg), -11,1 kg (-12,8%, 15 mg), +2,3 kg (+2,3%, insulina glargina).

Se notificó hipoglucemia inferior a 54 mg/dL en el 8,8% (5 mg), el 6,1% (10 mg) y el 8,0% (15 mg) de los participantes en los brazos de tirzepatida y en el 19,1% de los participantes en el brazo de

---

<sup>2</sup> Se evaluaron las diferencias de tratamiento para dos estimaciones -eficacia y régimen de tratamiento- para tres dosis de tirzepatida (5 mg, 10 mg y 15 mg) en comparación con la insulina glargina.

<sup>3</sup> La estimación del régimen de tratamiento representa la eficacia independientemente de la adherencia al medicamento en investigación o introducción de la terapia de rescate para la hiperglucemia grave persistente.

insulina glargina durante todo el periodo de estudio. Los episodios de hipoglucemia se observaron con mayor frecuencia en los participantes que tenían tratamiento con una sulfonilurea.

En un criterio de valoración adicional, las tres dosis de tirzepatida condujeron a cambios favorables desde el punto de partida en los lípidos en ayunas a las 52 semanas. En concreto, con la dosis más alta de tirzepatida (15 mg): el colesterol total se redujo en un 5,6%, los triglicéridos se redujeron en un 22,5%, el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se redujo en un 7,9%, y el colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se redujo en un 21,8% y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) aumentó en un 10,8%.

Los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia durante todo el periodo de estudio en los brazos de tirzepatida fueron gastrointestinales siendo, en general, de gravedad leve a moderada.

Para los participantes del estudio tratados con tirzepatida (5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente), las náuseas (12%, 16%, 23%), la diarrea (13%, 20%, 22%) y vómitos (5%, 8%, 9%) fueron más frecuentes en comparación con la insulina glargina (2% [náuseas], 4% [diarrea], 2% [vómitos]). Las tasas de interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos durante todo el período de estudio fueron del 7,3% (tirzepatida 5 mg), 7,9% (tirzepatida 10 mg) y 8,9% (tirzepatida 15 mg), en comparación con el 1,9% (insulina glargina).

#### **Sobre Tirzepatida**

Tirzepatida es un agonista del receptor del polipéptido insulínico (GIP) y del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) que se administra una vez a la semana y que integra las acciones de ambas incretinas en una única molécula nueva. GIP es una hormona que puede complementar los efectos de los agonistas del receptor de GLP-1. En modelos preclínicos, se ha demostrado que GIP disminuye la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético, lo que resulta en reducciones de peso, y cuando se combina con un agonista del receptor de GLP-1, puede resultar en mayores efectos sobre la glucosa y el peso corporal. Tirzepatida se encuentra en fase 3 de desarrollo para el control de la glucosa en sangre en adultos con diabetes tipo 2 y para el control de peso crónico. También se está estudiando como un tratamiento potencial para la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HFpEF).

El programa de desarrollo clínico global de fase 3 SURPASS para tirzepatida ha inscrito a más de 20,000 personas con diabetes tipo 2 en 10 ensayos clínicos, cinco de los cuales son estudios de registro global. El programa comenzó a fines de 2018 y se han completado los cinco ensayos de registro global.

#### **Sobre SURPASS-4 y el programa de ensayos clínicos SURPASS**

SURPASS-4 es el ensayo más amplio y de mayor duración del programa hasta la fecha y supone el quinto y último estudio del registro global de tirzepatida en diabetes tipo 2 completado. En España, 60 centros hospitalarios han participado en el desarrollo de este fármaco. La finalización del estudio clínico fue determinada por la acumulación de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) para cumplir con los requisitos regulatorios de evaluación del riesgo cardiovascular de los fármacos para la diabetes tipo 2.

SURPASS-4 (NCT03730662) es un ensayo aleatorizado, paralelo y abierto de 52 semanas de duración que compara la eficacia y la seguridad de tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg con la insulina glargina en adultos con diabetes de tipo 2 inadecuadamente controlada con al menos uno y hasta tres medicamentos antihiper glucémicos orales (metformina, sulfonilureas o inhibidores de SGLT-2), que presentan un riesgo cardiovascular (CV) elevado. El ensayo aleatorizó a 2.002 participantes en el estudio en una proporción de 1:1:1:3 para recibir tirzepatida 5 mg, 10 mg o 15 mg o insulina glargina. Los participantes se encontraban en la Unión Europea, Norteamérica (Canadá y Estados Unidos), Australia, Israel, Taiwán y Latinoamérica (Brasil, Argentina y México). El objetivo primario del estudio era demostrar que la tirzepatida (10 mg y/o 15 mg) no es inferior a la insulina glargina en cuanto al cambio de la HbA<sub>1c</sub> basal a las 52 semanas en personas con diabetes de tipo 2 y mayor riesgo CV. Los criterios de valoración primarios y secundarios clave se evaluaron a las 52 semanas, y algunos participantes continuaron el tratamiento hasta dos años. Los participantes en el estudio tenían una media de HbA<sub>1c</sub> entre el 7,5% y el 10,5% y un IMC mayor o igual a 25 kg/m<sup>2</sup>. Todos los participantes en los brazos de

tratamiento con tirzepatida empezaron el estudio con una dosis de tirzepatida de 2,5 mg una vez a la semana y luego aumentaron la dosis de forma escalonada a intervalos de cuatro semanas hasta su dosis final de mantenimiento aleatoria de 5 mg (mediante un escalón de 2,5 mg), 10 mg (mediante escalones de 2,5 mg, 5 mg y 7,5 mg) o 15 mg (mediante escalones de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg y 12,5 mg). Todos los participantes en el brazo de tratamiento con insulina glargina titulada comenzaron con una dosis inicial de 10 unidades al día y se tituló siguiendo un algoritmo de tratamiento a objetivo para alcanzar una glucemia en ayunas inferior a 100 mg/dL.

El programa de desarrollo clínico global de fase 3 SURPASS para tirzepatida ha inscrito a más de 13.000 personas con diabetes tipo 2 a través de 10 ensayos clínicos, cinco de los cuales son estudios de registro global. El programa comenzó a finales de 2018, y los cinco ensayos de registro global se han completado.

### **Sobre Diabetes**

Aproximadamente 425 millones de adultos en todo el mundo tienen diabetes<sup>1</sup>. En España, alrededor de cuatro millones y medio de personas mayores de 18 años tienen diabetes tipo 2<sup>2</sup>. La diabetes tipo 1 supone aproximadamente 1 de cada 10 casos de diabetes en España (afecta al 10% de la población diabética), estimándose una prevalencia en la población general del 0,2% (unas 90.000 personas)<sup>3</sup>.

### **Sobre Lilly Diabetes**

Desde 1923, Lilly ha sido un líder global en el cuidado de la diabetes, desde la introducción en el mercado de la primera insulina comercial en el mundo. A día de hoy, la compañía continúa trabajando sobre este legado para dar nuevas soluciones a las múltiples necesidades de las personas con diabetes y de quienes se encargan de su cuidado. A través de la investigación y colaboración, un amplio y creciente portfolio de productos y un continuo compromiso para dar soluciones reales –desde fármacos hasta programas formativos y otros–, nos esforzamos para ayudar a mejorar la calidad de vida de aquellas personas que viven con diabetes en todo el mundo. Más información sobre Lilly Diabetes en [www.lillydiabetes.com](http://www.lillydiabetes.com).

### **Sobre Lilly**

Lilly es un líder global de la atención sanitaria que une pasión con descubrimiento para mejorar la vida de las personas en todo el mundo. Nuestra compañía fue fundada hace más de un siglo por un hombre comprometido a fabricar medicinas de gran calidad que atienden necesidades reales. Hoy seguimos siendo fieles a esa misión en nuestro trabajo. En todo el mundo los empleados de Lilly trabajan para descubrir y ofrecer medicinas vitales a aquellos que las necesitan, mejorar la comprensión y el tratamiento de la enfermedad y contribuir a las comunidades a través de la acción social y el voluntariado. Si desea más información sobre Lilly, visite [www.lilly.com](http://www.lilly.com), <http://newsroom.lilly.com/social-channels> y [www.lilly.es](http://www.lilly.es).

### **Declaración cautelar de Lilly sobre las declaraciones prospectivas**

Este comunicado de prensa contiene declaraciones prospectivas (tal y como se define este término en la Ley de Reforma de Litigios sobre Valores Privados de 1995) sobre tirzepatida como tratamiento potencial para personas con diabetes tipo 2 y el calendario de futuras publicaciones de datos, presentaciones y otros hitos relacionados con tirzepatida y sus ensayos clínicos, y refleja la creencia y las expectativas actuales de Lilly. Sin embargo, como ocurre con cualquier producto farmacéutico, existen riesgos e incertidumbres sustanciales en el proceso de investigación, desarrollo y comercialización. Entre otras cosas, no se puede garantizar que los estudios se completen según lo previsto, que los resultados futuros de los estudios sean coherentes con los resultados obtenidos hasta la fecha o que tirzepatida reciba las aprobaciones reglamentarias. Para más información sobre estos y otros riesgos e incertidumbres, consulte los formularios 10-K y 10-Q más recientes de Lilly presentados ante la Comisión del Mercado de Valores de Estados Unidos. Salvo que lo exija la ley, Lilly no asume ninguna obligación de actualizar las declaraciones prospectivas para reflejar acontecimientos posteriores a la fecha de este comunicado.

###

1. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept. of Health and Human Services; 2020.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. Available at: <http://diabetesatlas.org>.
3. <https://www.sediabetes.org/noticias/un-estudio-de-la-sed-aclara-la-situacion-de-la-diabetes-tipo-1-en-espana/>