
Fecha: 04 de mayo de 2023

NOTA DE PRENSA

Donanemab, de Lilly, redujo significativamente la progresión del deterioro cognitivo y funcional en fases tempranas de la enfermedad de Alzheimer en un estudio de fase 3

- *Casi la mitad de los participantes que recibieron donanemab (47%) no mostraron una progresión clínica de la enfermedad comparado con el 29% que recibieron el placebo.*
- *El ensayo de fase 3 ha alcanzado todos los objetivos primarios y secundarios que evalúan el deterioro cognitivo y funcional de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.*
- *El tratamiento con donanemab disminuyó la progresión del deterioro clínico en un 35% en comparación con el placebo y redujo en un 40% la progresión del deterioro en la capacidad para realizar actividades de la vida diaria.*
- *Más de la mitad de todos los participantes completaron su curso de tratamiento en solo 12 meses.*

Madrid, 04 de mayo de 2023 – Eli Lilly and Company (NYSE: LLY) ha anunciado resultados positivos del estudio de fase 3 TRAILBLAZER-ALZ 2 que muestran que donanemab redujo significativamente la progresión del deterioro cognitivo y funcional en personas con síntomas tempranos de la enfermedad de Alzheimer. Donanemab cumplió con el objetivo principal de cambio desde el estado basal hasta los 18 meses en la Escala Integrada de Evaluación de la enfermedad de Alzheimer (iADRS, por sus siglas en inglés). La escala iADRS permite valorar la cognición y la ejecución de actividades de la vida diaria, tales como administrar las finanzas, conducir, participar en actividades de ocio y conversar sobre eventos cotidianos. Así mismo, todos los objetivos secundarios de deterioro cognitivo y funcional del estudio también se cumplieron, lo que demuestra, de forma estadísticamente significativa, los beneficios clínicos de donanemab. En base a estos resultados, Lilly trabajará con la FDA y otras entidades reguladoras a nivel global para obtener la aprobación del fármaco en el menor tiempo posible.

TRAILBLAZER-ALZ 2, un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, evaluó la seguridad y la eficacia de donanemab, un tratamiento aún en fase de investigación dirigido a la eliminación de la placa amiloide. El estudio reclutó a personas con síntomas tempranos de la enfermedad de Alzheimer (EA), que presentaban deterioro cognitivo ligero (DCL) y demencia leve, en las que se había confirmado

neuropatología de Alzheimer. Los participantes terminaban su ciclo de tratamiento con donanemab una vez alcanzado un nivel preespecificado de eliminación de la placa amiloide en el cerebro.

Los participantes en TRAILBLAZER-ALZ 2 fueron estratificados por su nivel de proteína tau, un biomarcador predictivo para la progresión de la enfermedad de Alzheimer. La población en la que se evaluó el objetivo primario del estudio estaba compuesta por personas con un nivel intermedio de tau y síntomas clínicos de la enfermedad de Alzheimer (n = 1.182). En esta población, la escala iADRS mostró un retraso en el deterioro cognitivo del 35% ($p < 0,0001$), y uno de los objetivos secundarios más relevantes, concretamente, mediante la utilización de la escala de Valoración Clínica de Demencia o CDR-SB, por sus siglas en inglés, mostró una reducción en la progresión del 36% ($p < 0,0001$) en esta misma variable tras 18 meses de tratamiento. A su vez, diversos análisis secundarios adicionales reflejan que:

- El 47% de los participantes tratados con donanemab no mostraron un empeoramiento en la CDR-SB, una medida clave para evaluar la progresión de la gravedad de la enfermedad en un año, en comparación con el 29% de los participantes con placebo ($p < 0,001$).
- El 52% de los participantes completó su ciclo de tratamiento en un año y el 72% en 18 meses, tras lograr la eliminación de la placa amiloide.
- Los pacientes que recibieron donanemab tuvieron un 40% menos de progresión en el deterioro en la capacidad para realizar actividades de la vida diaria a los 18 meses (medida utilizando el Inventario instrumental de actividades de la vida diaria del Estudio Cooperativo de la enfermedad de Alzheimer: (ADCS-iADL), $p < 0,0001$).
- Los pacientes con donanemab presentaron un 39% menos de riesgo de progresar a la siguiente etapa de la enfermedad en comparación con los que recibieron placebo (CDR-Global Score, HR=0,61; $p < 0,001$).

“Durante los últimos 20 años, los científicos de Lilly han abierto nuevos caminos en la lucha contra la enfermedad de Alzheimer al dilucidar los mecanismos básicos de su patología y desarrollar herramientas de neuroimagen y biomarcadores sanguíneos para rastrear la enfermedad”, explica el **Dr. Daniel Skovronsky, M.D., director científico y médico de Lilly y presidente de Lilly Research Laboratories**. “Estamos muy orgullosos de que en las personas con enfermedad de Alzheimer que han participado en este estudio, donanemab haya obtenido resultados clínicos positivos, con una alta significación estadística. Se trata del primer ensayo de fase 3 de cualquier medicamento en investigación para la enfermedad de Alzheimer que demuestra una reducción en la progresión del 35% en el deterioro clínico y funcional”.

Por otro lado, también se incluyó a un número menor de personas con niveles altos de tau al inicio del estudio (n = 552), lo que representa una etapa más avanzada en la progresión de la enfermedad. Debido a que se preveía que estos participantes presentarían un deterioro clínico más rápido y responderían menos al tratamiento, la población objetivo del estudio fueron los pacientes con unos niveles intermedios de tau. Los participantes con niveles altos de tau fueron agrupados con la población con un nivel intermedio de tau en un análisis primario adicional de todos los participantes inscritos (n = 1.736). En esta población combinada, donanemab también demostró resultados positivos significativos en todos los criterios de valoración clínicos ($p < 0,001$), con CDR-SB e iADRS, mostrando un retraso del deterioro clínico de un 29% y un 22%, respectivamente.

La incidencia de alteraciones en neuroimagen relacionadas con el amiloide (ARIA por sus siglas en inglés) fue consistente con la obtenida en el estudio de fase 2 TRAILBLAZER-ALZ. Las ARIA, el principal efecto adverso de las terapias con anticuerpos que eliminan la placa amiloide, se observan más comúnmente como una inflamación transitoria en un área o áreas del cerebro (ARIA-E) o como microhemorragias o siderosis superficial (ARIA-H). Cualquiera de estos efectos adversos es detectado mediante resonancia magnética. En el grupo general de tratamiento con donanemab, en el 24% de los participantes tratados se observó ARIA-E, y el 6,1% experimentó ARIA-E sintomático. En el 31,4% del grupo de donanemab se produjo ARIA-H y en el grupo de placebo fue de un 13,6%. La mayoría de los casos de ARIA fueron de leves a moderados y se resolvieron o estabilizaron con un manejo adecuado. Las ARIA suelen ser asintomáticas, aunque pueden ocurrir eventos graves y potencialmente mortales. En este estudio, la incidencia de ARIA graves fue del 1,6%, incluidos dos participantes cuya muerte se atribuyó a este efecto adverso y un tercer participante que murió por causas relacionadas con un episodio de ARIA grave. Así mismo, se produjeron reacciones relacionadas con la administración del tratamiento en el 8,7 % de los participantes, siendo la mayoría de ellas de gravedad leve a moderada.

“Nos sentimos especialmente motivados por los beneficios clínicos potenciales que puede proporcionar donanemab para las personas con enfermedad de Alzheimer, aunque, como muchos tratamientos efectivos para enfermedades debilitantes y mortales, existen riesgos asociados que pueden ser graves y potencialmente mortales”, explica el **Dr. Mark Mintun, M.D., vicepresidente del área terapéutica de dolor y neurodegeneración de Eli Lilly and Company, y presidente de Avid Radiopharmaceuticals**. “estos resultados sugieren que las personas en la etapa temprana de la enfermedad podrían beneficiarse más de las terapias dirigidas de eliminación del amiloide. Por ello, debemos agradecer a los participantes en el ensayo clínico y sus familiares su tiempo y compromiso en la búsqueda de soluciones para esta patología”.

Además de retrasar el deterioro cognitivo y funcional en TRAILBLAZER-ALZ 2, donanemab produjo reducciones significativas en los niveles de placa amiloide cerebral evidenciadas incluso a los 6 meses de

iniciar el tratamiento, como se observó mediante tomografía por emisión de positrones (PET) cerebral de amiloide. A esto se suma que muchos pacientes alcanzaron niveles de amiloide considerados negativos para la patología¹ (el 34% de los participantes en la población intermedia de tau logró la eliminación de amiloide a los 6 meses y el 71% logró la eliminación a los 12 meses).

“La placa amiloide es una característica fisiopatológica definitoria de la enfermedad de Alzheimer”, explica el Dr. Eric Reiman, director ejecutivo de Banner Research, uno de los centros de investigación del ensayo TRAILBLAZER-ALZ 2. “Los resultados principales de este estudio brindan un apoyo convincente a la relación entre la eliminación de la placa amiloide y un beneficio clínico en las personas con esta enfermedad”.

“Estos datos de fase 3 confirman el beneficio observado en nuestro estudio TRAILBLAZER-ALZ y muestran que donanemab, si finalmente obtienen la aprobación regulatoria, puede representar un importante paso adelante para las personas con síntomas tempranos de la enfermedad de Alzheimer y permitirles continuar participando en actividades que son significativas para ellos”, añade Anne White, vicepresidenta ejecutiva de Eli Lilly and Company y presidenta de Lilly Neuroscience. “Creemos que nuestros datos cumplen con un alto nivel de evidencia y que las personas con enfermedad de Alzheimer temprana necesitan y merecen una cobertura completa y acceso a terapias aprobadas”.

Resultados principales del estudio:

En la población con un nivel intermedio de tau, las características iniciales fueron similares a las de otros estudios contemporáneos de EA en fases tempranas (por ejemplo, la puntuación en el Mini Mental State Examination (MMSE) fue de 22,9). En consecuencia, el brazo de placebo progresó como se esperaba (progresión en iADRS y CRD-SB de 9,3 y 1,9 puntos respectivamente tras 18 meses). Los análisis preespecificados utilizaron métodos estadísticos estándar, incluido el modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) y los análisis de spline cúbico natural (NCS), con resultados similares en ambos métodos. Las siguientes medidas de eficacia se obtuvieron a los 18 meses comparando la progresión clínica de la enfermedad en los participantes tratados con donanemab con los tratados con placebo:

Población con tau intermedia	Análisis estadístico MMRM		Análisis estadístico NCS	
	% relativo de reducción en la progresión	Valor de p	% relativo de reducción en la progresión	Valor de p
iADRS	40 %	p<0,0000004	35 %	p<0,0000004*
CDR-SB	36 %	p<0,000002*	37 %	p<0,0000005
ADCS-iADL	43 %	p<0,00005	40 %	p<0,0001*
ADAS-Cog13	35 %	p<0,00003	32 %	p<0,00005*

* indica análisis controlados por alfa; iADRS= Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer; CDR-SB= Clasificación clínica de demencia-Suma de cajas; ADCS-iADL = Estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer - Inventario instrumental de actividades de la vida diaria (iADL); ADAS-Cog13 = Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer de 13 ítems - Cognitiva

En la población agrupada con niveles intermedios y altos de tau, la puntuación inicial del MMSE fue de 22,3 y el grupo de placebo mostró una mayor progresión de la enfermedad en comparación con la población con niveles intermedios de tau (empeoramiento en iADRS y CDR-SB de 13,1 y 2,4 puntos respectivamente tras 18 meses). Los resultados del estudio a los 18 meses mostraron:

Población combinada de tau intermedia y alta	Análisis estadístico MMRM		Análisis estadístico NCS	
	% relativo de reducción en la progresión	Valor de p	% relativo de reducción en la progresión	Valor de p
iADRS	23 %	p<0,00004	22 %	p<0,00006*
CDR-SB	29 %	p<0,0000005*	29 %	p<0,0000007
ADCS-iADL	28 %	p<0,0002	28 %	p<0,0002*
ADAS-Cog13	19 %	p<0,0008	20 %	p<0,0007*

* indica análisis controlados por alfa

Los resultados completos del estudio TRAILBLAZER-ALZ 2 se presentarán en la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer en julio de 2023 y se enviarán para su publicación en una revista clínica revisada por pares.

Sobre el estudio TRAILBLAZER-ALZ 2 y el programa TRAILBLAZER

TRAILBLAZER-ALZ 2 ([NCT04437511](#)) es un estudio de fase 3, de doble ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad y la eficacia de donanemab en participantes de 60 a 85 años con síntomas tempranos de la enfermedad de Alzheimer (DCL o demencia leve debido a la enfermedad de Alzheimer) con la presencia de neuropatología de enfermedad de Alzheimer confirmada. El ensayo reclutó a 1.736 participantes seleccionados en base a evaluaciones cognitivas junto con imágenes de placa amiloide y estadificación de tau mediante imágenes PET.

Previamente a este estudio, en 2021 Lilly anunció y publicó en la revista *New England Journal of Medicine* (NEJM) resultados del estudio TRAILBLAZER-ALZ en fase 2. Además, Lilly compartió datos de TRAILBLAZER-ALZ 4, el primer estudio de comparación activo en la enfermedad de Alzheimer sintomática temprana, en la 15.ª conferencia de Ensayos Clínicos sobre la Enfermedad de Alzheimer (CTAD) en 2022.

Lilly continúa estudiando donanemab en múltiples ensayos clínicos, incluido TRAILBLAZER-ALZ 3, que se enfoca en prevenir la enfermedad de Alzheimer sintomática en participantes con EA preclínica; TRAILBLAZER-ALZ 5, un ensayo de registro para la enfermedad de Alzheimer sintomática temprana que actualmente está reclutando pacientes en China; y TRAILBLAZER-ALZ 6, que se centra en ampliar la comprensión de ARIA como efecto adverso a través de nuevas secuencias de resonancia magnética, biomarcadores en sangre y diferentes regímenes de dosificación de donanemab.

Sobre Lilly

Lilly une el cuidado de la salud con la investigación para crear medicamentos que mejoran la vida de las personas en todo el mundo. Durante casi 150 años, hemos sido pioneros en descubrimientos que cambian la vida y, hoy en día, nuestros medicamentos ayudan a más de 47 millones de personas en todo el mundo. Aprovechando el poder de la biotecnología, la química y la genética, nuestros científicos están avanzando sin descanso en nuevos hallazgos para resolver algunos de los desafíos de salud más importantes del mundo, redefiniendo el cuidado de la diabetes, tratando la obesidad y reduciendo sus efectos más devastadores a largo plazo, avanzando en la lucha contra la enfermedad de Alzheimer, proporcionando soluciones a algunos de los trastornos del sistema inmunológico más debilitantes y transformando los tumores más difíciles de tratar en enfermedades manejables. Con cada paso hacia un mundo más saludable, lo que nos motiva es mejorar la vida de más millones de personas. Eso incluye realizar ensayos clínicos innovadores que reflejen la diversidad de nuestro mundo y trabajar para garantizar que nuestros medicamentos sean accesibles y asequibles. Para obtener más información, visite Lilly.com, Lilly.com/newsroom y Lilly.es.

*Otros nombres de empresas y productos son marcas comerciales de sus respectivos propietarios.

Declaración cautelar de Lilly sobre declaraciones prospectivas

Este comunicado de prensa contiene declaraciones prospectivas (como se define ese término en la Ley de Reforma de Litigios de Valores Privados de 1995) sobre donanemab como un tratamiento potencial para personas con enfermedad de Alzheimer, los esfuerzos de desarrollo de Lilly's Alzheimer, los próximos pasos de Lilly en el desarrollo de donanemab, análisis y presentaciones posteriores de los datos del estudio, y refleja las creencias y expectativas actuales de Lilly. Como ocurre con cualquier producto farmacéutico, existen riesgos e incertidumbres sustanciales en el proceso de desarrollo y comercialización de medicamentos. Entre otras cosas, no hay garantía de que los resultados de los estudios futuros sean consistentes con los resultados del estudio hasta la fecha o de que Lilly desarrolle con éxito alguna terapia para el tratamiento del Alzheimer. Para obtener más información sobre estos y otros riesgos e incertidumbres, consulte las presentaciones del Formulario 10-K y el Formulario 10-Q de Lilly ante la Comisión de Bolsa y Valores de los Estados Unidos. Salvo que lo exija la ley, Lilly no asume ninguna obligación de actualizar las declaraciones prospectivas para reflejar los eventos posteriores a la fecha de este comunicado.

Referencias

1. JAMA. 2011;305(3):275-283

PP-LN-ES-0004