



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

Fecha: 18 de febrero de 2021

NOTA DE PRENSA

Un innovador tratamiento para la diabetes tipo 2, Tirzepatida, reduce de forma robusta los niveles de HbA1C y peso en dos ensayos de fase 3

- **En el ensayo SURPASS-3 de 52 semanas la dosis más alta de tirzepatida logró reducir los niveles de glucosa en sangre (HbA1c) en un 2,37% y el peso corporal en 12,9 kg**
- **Tirzepatida, de Lilly, es un fármaco novedoso en investigación, de acción dual y de uso semanal**

Madrid, 18 de febrero de 2021.- Un novedoso fármaco en estudio para la diabetes tipo 2 acaba de ofrecer resultados esperanzadores para estos pacientes, con reducciones de niveles de HbA1c y de peso corporal significativas respecto a los valores iniciales. Se trata de tirzepatida, un fármaco de Lilly que combina una acción dual de dos incretinas.

Los dos ensayos clínicos fase 3, SURPASS-3 y SURPASS-5, de 52 y 40 semanas de duración, respectivamente, alcanzaron¹ los objetivos primarios y todos los objetivos clave secundarios. Estos estudios clínicos comparaban la eficacia y seguridad de tirzepatida vs insulina degludec (en el caso de SURPASS-3) y de tirzepatida en combinación con insulina glargina vs. placebo más insulina glargina (en SURPASS-5)

Según la estimación de eficacia ², la dosis más alta de tirzepatida (15 mg) redujo la HbA1c en un 2,37% y el peso corporal en 12,9 kg (13,9%) en SURPASS-3, y redujo la HbA1c en un 2,59% y el peso corporal en 10,9 kg (11,6%) en SURPASS-5. Con la dosis más alta, el 62,4% de los participantes en SURPASS-5 -que tenían una duración media de la diabetes de 13,3 años- alcanzaron una HbA1c inferior al 5,7%, el nivel observado en personas sin diabetes. En ambos ensayos, el perfil de seguridad general de tirzepatida fue similar a la clase de los agonistas del receptor de GLP-1, siendo los efectos secundarios gastrointestinales los eventos adversos notificados con mayor frecuencia.

Tirzepatida es un nuevo agonista de los receptores del péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) que integra las acciones de ambas incretinas en una sola molécula, lo que representa una nueva clase de medicamentos en estudio para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

“Tirzepatida demostró reducciones robustas de los niveles de HbA1c en sangre y del peso corporal en ambos estudios y continúa brindando resultados consistentes de eficacia y seguridad para las personas que viven con diabetes tipo 2, independientemente de cuánto tiempo lleven con esta enfermedad”, comenta **Mike Mason, presidente de Lilly Diabetes**. “Reducir significativamente los niveles de HbA1c y el peso corporal es una prioridad clave en todas las etapas del proceso de tratamiento de las personas con diabetes tipo 2, y los resultados que hemos visto en los tres ensayos SURPASS hasta la fecha subrayan nuestra creencia en la capacidad de tirzepatida para satisfacer esas necesidades”.

SURPASS-3

SURPASS-3 es un ensayo de 52 semanas, abierto y aleatorizado que comparó la eficacia y seguridad de tres dosis de tirzepatida (5 mg, 10 mg y 15 mg) en comparación con insulina degludec en adultos con diabetes tipo 2 que tienen un control glucémico inadecuado en dosis estables de metformina, con o sin un inhibidor de SGLT-2. Los participantes del ensayo tenían una duración media de la diabetes de 8,3 años, un nivel de HbA1C inicial de 8,17% y un peso inicial de 94,3 kg.

El ensayo cumplió sus criterios de valoración primarios y secundarios clave tanto en la estimación de eficacia como en la de régimen de tratamiento. Las tres dosis de tirzepatida (5 mg, 10 mg y 15 mg) dieron lugar a reducciones superiores de la HbA1C y del peso corporal en comparación con la insulina degludec (la dosis media a las 52 semanas fue de 48,8 unidades al día). Hasta el 92,6% de los participantes que recibieron tirzepatida lograron una HbA1C inferior al 7% (el objetivo recomendado por la Asociación Americana de Diabetes para los diabéticos). Además, en el criterio de valoración secundario adicional, hasta el 48,4% de los participantes tratados con tirzepatida lograron una HbA1C inferior al 5,7%.

Resultados del SURPASS-3-Estimación según eficacia				
	Tirzepatida 5 mg	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg	Insulina degludec³
Reducción de HbA1C desde un basal 8,17%	-1,93%*	-2,20%*	-2,37%*	-1,34%
Reducción de peso desde un basal de 94,3kg	-7,5 kg (-8,1%)*	-10,7kg (-11,4%)*	-12,9kg (-13,9%)*	+2,3kg (+2,7%)
Porcentaje de participantes que lograron HbA1C <7%	82,4%*	89,7%*	92,6%*	61,3%*
Porcentaje de participantes que lograron HbA1C <5,7%†	25,8%†	38,6%†	48,4%†	5,4%

*Denota significación estadística en comparación con insulina degludec

†No controlado por error tipo I

En la estimación según régimen de tratamiento, cada una de las dosis de tirzepatida condujo a reducciones estadísticamente significativas de los niveles HbA1c y peso corporal frente a la insulina degludec:

- Reducción de HbA1c: -1.85% (5 mg), -2.01% (10 mg), -2.14% (15 mg), -1.25% (insulina degludec)
- Reducción del peso: -7.0 kg (5 mg), -9.6 kg (10 mg), -11.3 kg (15 mg), +1.9 kg (insulina degludec)
- Porcentaje de participantes que lograron HbA1c <7%: 79.2% (5 mg), 81.5% (10 mg), 83.5% (15 mg), 58.0% (insulina degludec)

Se notificó hipoglucemia inferior a 54 mg/dL (hipoglucemia moderada) en el 1,4% (5 mg), el 1,1% (10 mg) y el 2,2% (15 mg) de los participantes en los brazos de tirzepatida y en el 7,3% de los participantes en el brazo de insulina degludec.

Los eventos adversos notificados con más frecuencia fueron los relacionados con el aparato digestivo, por lo general, de gravedad leve a moderada, y se produjeron normalmente durante el período de aumento de la dosis y disminuyeron con la administración continuada. Para los participantes en el estudio tratados con tirzepatida (5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente), náuseas (11,5%, 22,5%, 23,7%), diarrea (15,4%, 16,7%, 15,6%) y vómitos (5,9%, 9,5%, 10,0%) se experimentaron con mayor frecuencia en comparación con insulina degludec (1,7% [náuseas], 3,9% [diarrea], 1,1% [vómitos]). Las tasas de interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos fueron del 7,2% (tirzepatida 5 mg), 9,7% (tirzepatida 10 mg) y 10,9% (tirzepatida 15 mg), en comparación con el 1,4% (insulina degludec).

“Para las personas con diabetes tipo 2 que se encuentran en el punto de su tratamiento en el que podrían progresar a una terapia inyectable, estos resultados positivos enfatizan el potencial de tirzepatida para ofrecer un impacto significativo en la reducción de HbA1c y peso”, afirma el Dr. Bernhard Ludvik, Profesor Asociado de Medicina en el Hospital Rudolfstiftung de Viena y principal investigador del ensayo SURPASS-3. “A lo largo del estudio de un año de duración, tirzepatida proporcionó una reducción sostenida de HbA1c y una pérdida de peso progresiva con una baja aparición de hipoglucemia de nivel dos, unos resultados importantes para las personas con diabetes y sus médicos”.

SURPASS-5

SURPASS-5 fue un ensayo aleatorizado y doble ciego de 40 semanas de duración que comparó la eficacia y seguridad de tres dosis de tirzepatida (5 mg, 10 mg y 15 mg) frente a placebo, ambos añadidos a insulina glargina con o sin metformina, en adultos con diabetes de tipo 2. Los participantes en el estudio tenían una duración media de la diabetes de 13,3 años, una HbA1C inicial del 8,31%, un peso inicial de 95,2 kg y una dosis inicial de insulina glargina de 37,6 unidades al día⁴.

El estudio cumplió con los criterios de valoración primarios y secundarios clave tanto en la estimación según eficacia como según régimen de tratamiento. Las tres dosis de tirzepatida demostraron una reducción superior de la HbA1c y del peso con respecto al valor inicial en comparación con el placebo. Hasta el 97,4% de los participantes que recibieron tirzepatida lograron una HbA1c inferior

al 7%. Además, el 62,4% de los participantes tratados con la dosis más alta de tirzepatida lograron una HbA1c inferior al 5,7%. La dosis media de insulina glargina a las 40 semanas fue menor en todos los brazos de tirzepatida que en el de placebo y fue de 37,6 unidades al día (5 mg), 35,7 unidades al día (10 mg), 29,4 unidades al día (15 mg) y 58,8 unidades al día (placebo).

Resultados del SURPASS-5- Estimación según Eficacia				
	Tirzepatida 5 mg	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg	Placebo
Reducción de HbA1c desde el inicio del 8,31%	-2,23%*	-2,59%*	-2,59%*	-0,93%
Reducción de peso desde el inicio de 95,2 kg	-6,2 kg (-6,6%)*	-8,2 kg (-8,9%)*	-10,9 kg (-11,6%)*	+1,7 kg (+1,7%)
Porcentaje de participantes que lograron HbA1c <7%	93,0%*	97,4%*	94,0%*	33,9%
Porcentaje de participantes que lograron HbA1c <5,7% [†]	26,1% [†]	47,8%*	62,4%*	2,5%

**Denota significación estadística en comparación con placebo*

†No controlado por error tipo I

En la estimación según régimen de tratamiento, cada una de las dosis de tirzepatida condujo a reducciones estadísticamente significativas de los niveles de HbA1C en sangre y peso corporal:

- Reducción de HbA1c: -2,11% (5 mg), -2,40% (10 mg), 2,34% (15 mg), 0,86% (placebo)
- Reducción del peso: -5,4kg (5 mg), 7,5kg (10 mg), 8,8kg (15 mg), +1,6kg (placebo)
- Porcentaje de participantes que lograron HbA1c <7%: 87,3% (5 mg), 89,6% (10 mg), 84,7% (15 mg), 34,5% (placebo)

Se notificó hipoglucemia inferior a 54 mg/dL en el 15,5% (5 mg), el 19,3% (10 mg) y el 14,2% (15 mg) de los participantes en los brazos de tirzepatida y en el 12,5% de los participantes en el brazo de placebo.

Los eventos adversos notificados con más frecuencia fueron de tipo gastrointestinal, por lo general, de gravedad leve a moderada, y se produjeron normalmente durante el período de aumento de la dosis y disminuyeron con la administración continuada. Para los participantes del estudio tratados con tirzepatida (5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente), los síntomas experimentados con mayor frecuencia fueron náuseas (12,9%, 17,6%, 18,3%), diarrea (12,1%, 12,6%, 20,8%), vómitos (6,9%, 7,6%, 12,5%) y estreñimiento (6,0%, 6,7%, 6,7%), en comparación con placebo (2,5% [náuseas], 10,0% [diarrea], 2,5% [vómitos], 1,7% [estreñimiento]). Las tasas de interrupción del tratamiento

debido a acontecimientos adversos fueron del 6,0% (tirzepatida 5 mg), 8,4% (tirzepatida 10 mg) y 10,8% (tirzepatida 15 mg), en comparación con el 2,5% (placebo).

Aún no se ha terminado el análisis completo del estudio SURPASS-3 y SURPASS-5, que se presentarán en la 81 Sesión Científica® de la Asociación Americana de Diabetes® y publicarán en una revista científica en este año 2021.

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).

Sobre SURPASS-3 y SURPASS-5 el programa de ensayos clínicos SURPASS

SURPASS-3 (NCT03882970) es un ensayo de 52 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo, abierto que compara la eficacia y seguridad de tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg frente al tratamiento con insulina degludec para el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2 tratados con metformina con o sin inhibidores de SGLT-2. El ensayo asignó al azar a 1.444 participantes en una proporción de 1: 1: 1: 1 para recibir tirzepatida 5 mg, 10 mg o 15 mg o insulina degludec. El objetivo del estudio fue evaluar la reducción de HbA1C desde el inicio después de 52 semanas para dos de las dosis (10 mg y 15 mg). Los participantes del estudio tenían una HbA1C media entre 7 y 10,5% y un IMC mayor o igual a 25 kg / m². Todos los participantes de los brazos de tratamiento con tirzepatida comenzaron 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 aleatorizada de 5 mg (a través de una dosis de 2,5 mg paso), 10 mg (mediante pasos a 2,5 mg, 5 mg y 7,5 mg) o 15 mg (mediante pasos a 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg y 12,5 mg). Todos los participantes de los brazos de tratamiento con solución de insulina degludec comenzaron el estudio con una dosis de 10 unidades al día y siguieron un algoritmo de tratamiento para alcanzar una glucosa en sangre en ayunas de 90 mg / dL.

SURPASS-5 (NCT04039503) es un ensayo de 40 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que evalúa la eficacia y seguridad de tirzepatida frente a placebo en adultos con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada que ya reciben tratamiento con insulina glargina, con o sin metformina. El ensayo asignó al azar a 475 participantes en una proporción de 1: 1: 1: 1 para recibir tirzepatida 5 mg, 10 mg o 15 mg o placebo junto con insulina glargina. El objetivo del estudio fue evaluar la reducción de los niveles de HbA1C desde el inicio después de 40 semanas. Los participantes del estudio tenían una HbA1C media entre 7,0% y 10,5% y un IMC mayor o igual a 23 kg/m². La insulina glargina se tituló en todos los brazos siguiendo un algoritmo de tratamiento a objetivo con el objetivo de mantener la glucosa en sangre en ayunas por debajo de 100 mg / dL.

El programa de desarrollo clínico global de fase 3 SURPASS para tirzepatida ha evaluado a más de 13,000 personas con diabetes tipo 2 en diez ensayos clínicos, cinco de los cuales son estudios de registro global. El programa comenzó a fines de 2018 y los resultados se esperan para 2021.

Sobre Diabetes

Aproximadamente 425 millones de adultos en todo el mundo tienen diabetes⁵. En España, alrededor de cuatro millones y medio de personas mayores de 18 años tienen diabetes tipo 2⁶. La diabetes tipo 2 es el tipo más frecuente a nivel internacional representando un 90-95% de todos los casos de diabetes solo en Estados Unidos⁵. La diabetes es una enfermedad crónica que ocurre cuando el cuerpo no produce o no usa adecuadamente la hormona insulina⁷.

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.

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://newsroom.lilly.com/social-channels> y www.lilly.es.

Declaración cautelar de Lilly sobre las 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 la tirzepatida como un tratamiento potencial para personas con diabetes tipo 2 y el cronograma para lecturas, presentaciones y otros hitos futuros relacionados con la tirzepatida, y sus ensayos clínicos, y refleja las creencias y expectativas actuales de Lilly. Sin embargo, como ocurre con cualquier producto farmacéutico, existen riesgos e incertidumbres sustanciales en el proceso de desarrollo y comercialización de la investigación. Entre otras cosas, no se puede garantizar que los estudios se completarán según lo planeado, que los resultados de los estudios futuros serán consistentes con los resultados hasta la fecha o que la tirzepatida recibirá aprobaciones regulatorias. Para obtener más información sobre estos y otros riesgos e incertidumbres, consulte las presentaciones más recientes del Formulario 10-K y el Formulario 10-Q de Lilly ante la Comisión de Bolsa y Valores de 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.

###

1. 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) frente a los respectivos comparadores para SURPASS-3 y SURPASS-5.
2. La estimación por eficacia representa la eficacia antes de interrumpir el fármaco del estudio o iniciar la terapia de rescate para la hiperglucemia grave persistente.
3. La estimación por 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.
4. La insulina glargina se tituló en todos los brazos siguiendo un algoritmo de tratamiento a objetivo con el objetivo de mantener la glucosa plasmática en ayunas por debajo de 100 mg / dL.
5. La dosis inicial media de insulina degludec fue de 10 unidades por día. La dosis de insulina se tituló siguiendo un algoritmo de tratamiento a objetivo con el objetivo de mantener la glucosa plasmática en ayunas por debajo de 90 mg / dL.
6. <https://www.sediabetes.org/noticias/un-estudio-de-la-sed-aclara-la-situacion-de-la-diabetes-tipo-1-en-espana/>
7. Rojo-Martínez, G., Valdés, S., Soriguer, F. et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep* 10, 2765 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59643-7>
8. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 2017.

PP-LD-ES-0472