



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

Fecha: 17 de julio de 2023

NOTA DE PRENSA

En la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer (AAIC) celebrada en Ámsterdam

Lilly presenta resultados que demuestran la eficacia de donanemab en la reducción de la progresión del deterioro cognitivo y funcional en fases tempranas de la enfermedad de Alzheimer

- *En un ensayo clínico en fase 3, donanemab redujo significativamente la progresión del deterioro cognitivo y funcional de los pacientes con síntomas de enfermedad de Alzheimer en fases tempranas, con presencia de patología amiloide, disminuyendo así su riesgo de progresión.*
- *Casi la mitad de los participantes con Alzheimer en fases tempranas que recibieron donanemab no presentaron progresión clínica al cabo de un año.*
- *A su vez, análisis adicionales de diferentes subpoblaciones demostraron que aquellos pacientes con un estadio más temprano de la enfermedad de Alzheimer obtuvieron un beneficio aún mayor, con una ralentización del deterioro de un 60% frente a placebo.*
- *Además, el efecto del fármaco siguió aumentando en comparación con placebo a lo largo del ensayo, a pesar de que muchos pacientes completaron el tratamiento a los 6 o 12 meses, lo que apoya un tratamiento de duración limitada.*
- *La petición de aprobación a la FDA para donanemab se solicitó en el segundo trimestre de 2023 y se espera su resolución a finales del presente año*

Madrid, 17 de julio de 2023 – Eli Lilly and Company (NYSE: LLY) ha presentado resultados completos del estudio de fase 3 TRAILBLAZER-ALZ 2, que demuestran que donanemab ralentizó significativamente el deterioro cognitivo y funcional en personas con síntomas tempranos de la enfermedad de Alzheimer (EA). Los datos han sido presentados en la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer 2023 (AAIC) celebrada en Ámsterdam en un simposio destacado y se han publicado simultáneamente en el [Journal of the American Medical Association \(JAMA\)](#).

Como explica el **Dr. Pablo Martínez-Lage**, director científico de la Fundación Cita Alzheimer y neurólogo experto en Alzheimer, **“estos resultados confirman la importancia que tiene el diagnóstico temprano y preciso de la enfermedad de Alzheimer. El cambio significativo que donanemab produce sobre el devenir de la enfermedad será relevante para las personas que la sufren, especialmente en esas fases tempranas en las que podrán disfrutar más tiempo de una vida más autónoma, más satisfactoria y de mayor calidad.”**

Lilly ya había anunciado que donanemab había alcanzado el objetivo primario y todos los objetivos secundarios relacionados con el deterioro cognitivo y funcional en este ensayo clínico fase 3. La solicitud de aprobación convencional de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos se completó el pasado trimestre de 2023 y se espera su resolución para finales de este año. A su vez, se están tramitando las solicitudes con otros organismos reguladores sanitarios de todo el mundo.

La solicitud de Lilly de autorización de comercialización para el tratamiento de personas con síntomas iniciales de enfermedad de Alzheimer (deterioro cognitivo ligero o demencia leve) con presencia de placa amiloide, independientemente de su nivel basal de proteína tau, se ve respaldada por los resultados del ensayo TRAILBLAZER-ALZ 2. Dicho estudio incluyó a participantes con una gama más amplia de puntuaciones cognitivas y niveles de amiloide que otros ensayos recientes de terapias dirigidas contra la placa amiloide. Los participantes en TRAILBLAZER-ALZ 2 fueron estratificados según su nivel de tau, un biomarcador predictivo de la progresión de la enfermedad, en un grupo de “tau bajo-medio” (a veces denominado como tau intermedio) y en un grupo de “tau alto”, que representa una fase patológica más avanzada de la enfermedad. Después, se evaluó a todos los participantes durante 18 meses utilizando escalas que miden el deterioro cognitivo y funcional, incluida la Escala Integrada de Evaluación de la enfermedad de Alzheimer (iADRS, por sus siglas en inglés) y la tabla de Valoración Clínica de Demencia (CDR-SB, por sus siglas en inglés).

Como se informó anteriormente, entre los pacientes con niveles bajos-medios de tau (n=1.182), el tratamiento con donanemab ralentizó significativamente el deterioro en un 35% según la Escala iADRS y en un 36% en base a la CDR-SB -. Entre todos los participantes en el estudio con síntomas tempranos de alzhéimer y presencia de placa amiloide (n=1.736), el tratamiento con donanemab ralentizó significativamente el deterioro en un 22% en la iADRS y en un 29% en la CDR-SB. A su vez, los datos adicionales presentados en AAIC refuerzan el hecho de que, independientemente del estadio clínico o patológico basal de la enfermedad, el tratamiento con donanemab genera beneficios a nivel cognitivo y funcional en comparación con placebo. Concretamente:

- Un análisis específico en la subpoblación de participantes con tau baja-media mostró un mayor beneficio de donanemab en los que se encontraban en un estadio más temprano de la enfermedad:
 - En participantes con deterioro cognitivo leve (n=214), donanemab ralentizó el deterioro en un 60% en la escala iADRS y en un 46% en la escala CDR-SB. Para aquellos con demencia leve debido a la enfermedad de Alzheimer (n=534) donanemab ralentizó el deterioro en un 30% en la iADRS y en un 38% en la CDR-SB, respectivamente.
- Del mismo modo, un análisis posterior de subgrupos de participantes con tau baja-media estratificados por edad mostró un mayor beneficio de donanemab en pacientes menores de 75 años:
 - En los participantes menores de 75 años (n=267), donanemab ralentizó el deterioro en un 48% en la iADRS y en un 45% en la CDR-SB.
 - En participantes de 75 años o más (n=266), donanemab ralentizó el deterioro en un 25% en la iADRS y en un 29% en la CDR-SB.
- Los resultados fueron similares en otros subgrupos, incluidos los participantes portadores o no de un alelo ApoE4.
- El efecto global del tratamiento con donanemab siguió aumentando a lo largo del ensayo, de tal forma que las mayores diferencias frente al placebo se observaron a los 18 meses.

“Los datos positivos de TRAILBLAZER-ALZ 2 aportan esperanza a las personas con enfermedad de Alzheimer que necesitan urgentemente nuevas opciones de tratamiento. Se trata del primer ensayo de fase 3 de una terapia que modifica la evolución de la enfermedad que reproduce los resultados clínicos positivos obtenidos en un estudio anterior”, ha declarado Anne White, vicepresidenta ejecutiva de Eli Lilly and Company y presidenta de Lilly Neuroscience. “Si se aprueba, creemos que donanemab puede proporcionar beneficios clínicamente significativos a las personas con esta enfermedad. Además de la posibilidad de completar su tratamiento en tan solo 6 meses una vez eliminada la placa amiloide. Por ello, debemos seguir superando cualquier barrera en el acceso a las terapias amiloides y las pruebas de diagnóstico en un ecosistema sanitario ya de por sí complejo para la enfermedad de Alzheimer”.

Mecanismo de acción de donanemab

Donanemab se dirige específicamente a la placa amiloide depositada en el cerebro y se ha demostrado que ha conseguido su eliminación en los pacientes tratados en los ensayos clínicos. Así, el tratamiento con donanemab redujo significativamente los niveles de placa amiloide independientemente del

estadio patológico basal de la enfermedad. En el conjunto de pacientes incluidos en el estudio, donanemab redujo la placa amiloide en una media del 84% a los 18 meses de tratamiento, frente a una disminución del 1% en los pacientes que recibieron placebo. Los pacientes cesaron el tratamiento una vez habían alcanzado los criterios previamente definidos de eliminación de placa amiloide*. En este sentido, aproximadamente la mitad de los participantes alcanzó este umbral a los 12 meses y aproximadamente siete de cada diez lo lograron a los 18 meses.

En el estadio patológico más temprano de la enfermedad, es decir, en participantes con tau baja-media, el tratamiento con donanemab dio lugar a que el 47% de los pacientes no presentaran progresión al año en la evaluación CDR-SB, frente al 29% con placebo. Los participantes tratados con donanemab también tuvieron un 39% menos de riesgo de progresión al siguiente estadio clínico de la enfermedad durante los 18 meses que duró el ensayo. Este retraso en la progresión significó que, de media, los participantes tratados con donanemab ganaron 7,5 meses adicionales antes de alcanzar el mismo nivel de deterioro cognitivo y funcional en la CDR-SB que aquellos que recibieron placebo.

“Las personas con enfermedad de Alzheimer sintomática en una fase temprana siguen trabajando, disfrutando de viajes, compartiendo tiempo de calidad con la familia... quieren sentirse como ellos mismos durante más tiempo”, afirmó el Dr. Mark Mintun, vicepresidente del grupo de Investigación y Desarrollo en Neurociencia de Lilly y presidente de Avid Radiopharmaceuticals. “Los resultados de este estudio refuerzan la importancia de diagnosticar y tratar la enfermedad antes de lo que lo hacemos hoy”.

Con respecto a efectos adversos, la incidencia de alteraciones de neuroimagen relacionadas con el amiloide (ARIA) y de reacciones adversas vinculadas con la infusión de donanemab fue coherente con el estudio TRAILBLAZER-ALZ anterior. Las ARIA son comunes con todas las terapias con anticuerpos dirigidos a la eliminación de la placa amiloide. Las que se han observado más comúnmente son inflamación transitoria en un área o áreas del cerebro (ARIA-E) o microhemorragias o siderosis superficial (ARIA-H), ambas detectadas por resonancia magnética, pudiendo ser graves e incluso mortales en algunos casos. Este riesgo debe gestionarse con seguimiento cuidadoso y monitorización con resonancia magnética para poder tomar las acciones apropiadas si se detectan. También se observaron reacciones adversas graves relacionadas con la infusión y anafilaxia.

Efectos adversos	Grupo Donanemab (n=853)	Grupo Placebo (n=874)
Cualquier acontecimiento adverso grave	17,4%	15,8%

Muerte global	1,9%	1,1%
Muerte relacionada con el tratamiento	0,4%	0,1%
Reacción relacionada con la infusión (RRII)	8,7%	0,5%
Cualquier ARIA (-E or -H)	36,8%	14,9%
ARIA-E (asintomática)	17,9%	1,9%
ARIA-E (sintomática)	6,1%	0,1%
ARIA-H	31,4%	13,6%

Para consultar los resultados completos de TRAILBLAZER-ALZ 2, véase la publicación en JAMA.

Acerca del Estudio TRAILBLAZER-ALZ 2 y el Programa TRAILBLAZER-ALZ

TRAILBLAZER-ALZ 2 ([NCT04437511](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04437511)) es un estudio clínico de fase 3, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia de donanemab en participantes de 60 a 85 años con síntomas tempranos de la enfermedad de Alzheimer (deterioro cognitivo ligero o demencia leve debida a la enfermedad de Alzheimer) con presencia de neuropatología confirmada de Alzheimer. El ensayo clínico incluyó a 1.736 participantes de 8 países seleccionados en función de evaluaciones cognitivas, pruebas de imágenes de placa amiloide y estadificación de tau mediante PET.

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

Lilly continúa estudiando donanemab en múltiples ensayos clínicos, incluyendo TRAILBLAZER-ALZ 3, que se centra en la prevención de la enfermedad de Alzheimer sintomática en participantes con enfermedad preclínica; TRAILBLAZER-ALZ 5, un ensayo de registro para la enfermedad de Alzheimer sintomática temprana que actualmente incorporando pacientes en China, y TRAILBLAZER-ALZ 6, que se centra en ampliar la comprensión de ARIA a través de nuevas secuencias de resonancia magnética, biomarcadores basados en la sangre y diferentes regímenes de dosificación de donanemab.

Acerca de 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.

** Los participantes finalizaron el tratamiento con donanemab cuando alcanzaron un nivel predefinido de eliminación de la placa. Los niveles basales medios de amiloide eran de ~100 centiloides en los participantes con enfermedad de Alzheimer sintomática temprana.*

Declaración autorizada sobre 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 donanemab como tratamiento potencial para personas con enfermedad de Alzheimer sintomática temprana y el calendario de futuras lecturas, presentaciones y otros hitos relacionados con donanemab 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 investigación, desarrollo y comercialización de fármacos. Entre otras cosas, no hay garantía de que los estudios planificados o en curso se completen según lo previsto, de que los resultados futuros de los estudios sean coherentes con los hallazgos de los estudios hasta la fecha, de que donanemab demuestre ser un tratamiento seguro y eficaz, o de que donanemab reciba la aprobación reglamentaria. Para más información sobre estos y otros riesgos e incertidumbres, véanse los formularios 10-K y 10-Q presentados por Lilly ante la Comisión del Mercado de Valores de los 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.

#