



## Dados científicos de Apoio – Mounjaro (tirzepatida)

### Sobre a Lilly

- A Lilly é uma empresa de medicina que transforma a ciência em cura para melhorar a vida das pessoas em todo o mundo. Nós somos pioneiros em descobertas que mudam vidas há quase 150 anos e, hoje, nossos medicamentos ajudam mais de 51 milhões de pessoas em todo o mundo. Se olharmos para a área de metabolismo em si, nós somos líderes em pesquisa e desenvolvimento em diabetes e revolucionamos o tratamento do diabetes há mais de 100 anos quando disponibilizamos a primeira insulina em larga escala no mundo e temos em nosso pipeline mais inovações que vão ajudar os pacientes com doenças metabólicas a terem uma vida melhor.
- Em termos de investimento em P&D, a Lilly investe cerca de 27,3% de suas vendas em Pesquisa e Desenvolvimento (US\$ 9,3 bilhões) e nosso pipeline conta com 69 moléculas e indicações em desenvolvimento clínico.
- Em 2024 completamos 80 anos no Brasil e vamos continuar a trazer medicamentos inovadores e mais estudos clínicos para o país. Conduzimos pesquisas clínicas no Brasil desde 1995 e atualmente temos cerca de 43 estudos em andamento com 5.435 pacientes em 520 centros de estudo nas áreas de oncologia, metabolismo e imunologia (dados até dez. 2024).
- Estamos entre as 10 empresas mais valiosas do mundo, considerando outros setores, sendo a primeira na indústria farmacêutica. No Brasil, estamos crescendo dois dígitos há mais de cinco anos e vamos nos tornar a empresa farmacêutica que mais rápido cresce nos próximos anos.

### Mounjaro (tirzepatida)

- A tirzepatida é um medicamento injetável de uso semanal, que representa uma nova classe terapêutica para o tratamento do diabetes tipo 2, sendo a primeira e única medicação aprovada capaz de atuar nos receptores dos dois hormônios incretínicos, sendo eles o GIP (polipeptídeo insulínico dependente de glicose) e o GLP-1 (peptídeo 1 semelhante ao glucagon).
- Ou seja, seu mecanismo de ação é imitar esses hormônios naturais que são secretados pelo intestino após as refeições e já sabemos que pacientes com diabetes tipo 2 e obesidade têm uma diminuição nesse efeito.
- O GIP é responsável por dois terços do efeito incretina e, além de contribuir para a secreção de insulina, contribui para a redução da ingestão de alimentos e para o aumento do gasto energético, resultando em reduções de peso e, quando combinado com o GLP-1, pode resultar em maiores efeitos no controle da glicose no sangue e na redução do peso corporal.
- Mounjaro conta com seis doses (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg) para ajudar na personalização do tratamento, bem como no escalonamento da dosagem recomendada pelo médico.
- A Anvisa aprovou, em setembro de 2023, a utilização de Mounjaro para tratamento de adultos com diabetes tipo 2. A Lilly já realizou submissão à agência para tratamento de obesidade. A Lilly não endossa ou apoia a utilização *off label*, ou seja, em desacordo com a bula de seus medicamentos.



- Como parte de nosso compromisso de fornecer nossos medicamentos e melhorar a vida das pessoas, a Lilly já investiu 18 bilhões de dólares em novas fábricas e expansão da sua capacidade produtiva de incretinas em todo o mundo.
- Com o início da produção comercial de incretinas em nossa fábrica na Carolina do Norte no final de 2023, juntamente com ações adicionais e expansões em outros locais, estamos no caminho para seguir aumentando a nossa capacidade de produção de incretinas. Outros investimentos e esforços de eficiência anunciados anteriormente, como o investimento de 2.5 bilhões de dólares para a construção de uma nova fábrica em Alzey, na Alemanha, nos permitirão expandir drasticamente nossa fabricação de tirzepatida nos próximos anos, ajudando-nos a atingir nosso objetivo de suprir a demanda global de longo prazo que esperamos por esse tratamento.

### **Estudos SURPASS (diabetes)**

- A aprovação de Mounjaro para diabetes tipo 2 foi baseada nos resultados do programa SURPASS, um conjunto de 10 estudos clínicos de fase 3 que recrutou mais de 19 mil pacientes com diabetes tipo 2 em todo o mundo, incluindo o Brasil, com a participação de cerca de 1.500 pacientes, mais de 50 médicos investigadores envolvidos, em 65 centros de estudo e em 24 cidades.
- SURPASS-2 foi o maior estudo do programa, com duração de 40 semanas e recrutou cerca de 1.900 pacientes adultos com diabetes tipo 2, a eficácia e segurança de Mounjaro em pacientes adultos com diabetes tipo 2 foram comparadas a da semaglutida 1mg.
- No início do estudo, os pacientes tinham, em média, diabetes por 8,6 anos, taxa de açúcar no sangue em 8,28% e peso corporal de 93,7kg. Mounjaro foi superior à semaglutida no controle glicêmico e na perda de peso em todas as doses estudadas (5mg, 10mg e 15mg).
- 51% dos pacientes que utilizaram Mounjaro 15 mg alcançaram níveis de açúcar no sangue (HbA1c) inferiores a 5,7%, índice encontrado em pessoas sem diabetes, enquanto 20% atingiram esse resultado com semaglutida.
- 92% dos que usaram Mounjaro 15mg alcançaram níveis menores que 7%, valor de índice glicêmico (HbA1c) recomendado pelas diretrizes médicas para o controle adequado da doença em pacientes com diabetes tipo 2.
- Pacientes que utilizaram Mounjaro 15mg perderam 12,4 quilos, o dobro da perda de peso apresentada por semaglutida.
- Em uma análise exploratória do mesmo estudo, Mounjaro também demonstrou mais rapidez para proporcionar resultados para os pacientes.
- Participantes do estudo utilizando qualquer dose de Mounjaro alcançaram a meta de índice glicêmico abaixo de 7% em apenas oito semanas, quatro semanas mais rápido que semaglutida. No mesmo estudo, pacientes utilizando Mounjaro (10mg e 15mg) alcançaram a meta de atingir pelo menos 5% de redução de peso em doze semanas, enquanto pacientes utilizando semaglutida levaram 24 semanas. Mesmo na dose mais baixa de Mounjaro (5mg), pacientes levaram 16 semanas para atingir esta meta.

### **Estudos SURMOUNT (obesidade)**

O conjunto de estudos SURMOUNT, que investigou a tirzepatida para o tratamento da obesidade ou sobrepeso com comorbidades, apresentou excelentes resultados. Após os resultados do estudo SURMOUNT-2, que foi feito com pacientes com obesidade ou sobrepeso em pacientes com diabetes tipo 2, a Lilly finalizou a submissão de tirzepatida para essa nova indicação no FDA. A submissão desta indicação para a Anvisa está em andamento.

### **Principais resultados dos estudos SURMOUNT 1 e 2:**

- O SURMOUNT-1 comparou tirzepatida em relação ao placebo. Os participantes do estudo utilizando tirzepatida 15 mg perderam, em média, 22,5% do seu peso corporal inicial, cerca de 24 kg em média, em 72 semanas. Ele também mostrou que 96% das pessoas que usaram tirzepatida (10 mg e 15 mg) alcançaram pelo menos 5% de redução do peso corporal em comparação com 28% das pessoas que tomaram placebo.
- Outro desfecho analisado foi com relação a redução do percentual de gordura. Os participantes que tomaram tirzepatida também alcançaram uma redução percentual aproximadamente três vezes maior na massa gorda versus massa magra, (redução de 33,9% da massa gorda em comparação com uma redução de 10,9% da massa magra).
- O estudo foi feito com pacientes com obesidade ou sobrepeso, que possuíam pelo menos uma comorbidade, e que não tinham diabetes e, além do tratamento medicamentoso, os pacientes também seguiram orientações sobre dietas e exercícios físicos.
- Já em um outro estudo, o SURMOUNT-2, mostrou que a tirzepatida alcançou uma redução média de peso de 15,6% na dose mais alta (15 mg) em adultos com obesidade ou sobrepeso e com diabetes tipo 2. Como já citado, os pacientes com diabetes têm mais dificuldade para emagrecer por conta da resistência insulínica.
- Os participantes que tomaram tirzepatida alcançaram reduções médias de peso de 13,5 kg (13,4%) com a dose de 10 mg e 15,6 kg (15,7%) com 15 mg em comparação com o placebo que atingiu 3,2 kg (3,3%).
- Além disso, 81,6% (10 mg) e 86,4% (15 mg) das pessoas que tomaram tirzepatida alcançaram pelo menos 5% de redução do peso corporal, o outro desfecho co-primário, em comparação com 30,5% daqueles que tomaram placebo.
- A tirzepatida também atingiu todos os principais objetivos secundários, que incluíam a redução de hemoglobina glicada (HbA1c) e de outros parâmetros cardiometabólicos.
- As taxas de pessoas que alcançaram pelo menos 15% de redução do peso corporal utilizando tirzepatida foram de 41,4% (10 mg) e 51,8% (15 mg) em comparação com 2,6% das pessoas que tomaram placebo. Os participantes tinham um peso corporal médio de 100,7 kg no início do estudo.

### **Estudos SURMOUNT-3 e SURMOUNT-4**



- SURMOUNT-3 e SURMOUNT-4 foram projetados para aprofundar a compreensão de Lilly sobre o papel que a tirzepatida desempenha na perda de peso após intervenção intensiva no estilo de vida, ou manutenção do peso com tratamento contínuo, em adultos que vivem com obesidade ou sobrepeso com comorbidades relacionadas ao peso, excluindo diabetes tipo 2.
- Em ambos os estudos, os participantes que receberam tirzepatida em conjunto com mudança intensiva de estilo de vida ou que permaneceram no tratamento com o medicamento por mais tempo perderam até 26,6% do peso corporal, cerca de 28 kg, levando em consideração a média de peso inicial dos participantes dos estudos de 107,3kg e 109,5 kg.
- O SURMOUNT-3 avaliou a eficácia e a segurança da tirzepatida em comparação com o placebo por 72 semanas após um período inicial de 12 semanas de intervenção intensiva de mudança de estilo de vida que incluiu dieta de baixa caloria, exercícios e acompanhamento semanal.
- O peso corporal médio dos pacientes era de 109,5 kg no início do estudo. Até o final das primeiras 12 semanas, enquanto os pacientes não estavam com tratamento medicamentoso, eles perderam, em média, 6,9% de peso, e todos os que eliminaram a partir de 5% do peso passaram para a próxima fase do estudo. Eles então foram escolhidos de forma randomizada para receber tirzepatida ou placebo.
- Aqueles que tomaram tirzepatida, em média, perderam 21,1% do peso corporal depois da randomização, em comparação com aqueles que tomaram placebo que ganharam novamente cerca de 3,3% de peso ao longo das 72 semanas.
- Além disso, 94,4% daqueles que utilizaram tirzepatida alcançaram uma redução acima de 5% no peso corporal após a randomização, em comparação com 10,7% no grupo placebo ao longo de 72 semanas.
- Em um desfecho secundário, os participantes que receberam tirzepatida tiveram uma redução média total de peso de 26,6% ao longo das 84 semanas do estudo (12 semanas de intervenção intensiva no estilo de vida sem medicamento seguidas por 72 semanas de tratamento com tirzepatida).
- Já o SURMOUNT-4 avaliou a eficácia e a segurança da tirzepatida em comparação com o placebo por 52 semanas após um período de 36 semanas em que todos receberam tirzepatida. O estudo foi dividido em duas etapas: na primeira, todos os participantes receberam tirzepatida. E, após as 36 semanas, os participantes foram escolhidos de forma randomizada para receber tirzepatida ou placebo. O peso corporal médio dos pacientes era de 107,3 kg no início do estudo. No final do período inicial de 36 semanas da tirzepatida, eles alcançaram 21,1% de perda média de peso.
- Tirzepatida atingiu o desfecho primário de redução percentual no peso corporal em comparação com o placebo entre as semanas 36 e 88, indicando perda de peso sustentada. Aqueles que tomaram tirzepatida, em média, perderam um adicional de 6,7% de seu peso corporal a partir da randomização, em comparação com aqueles que tomaram placebo e experimentaram ganho de peso de 14,8% após a randomização.
- Em um desfecho secundário, os participantes que permaneceram utilizando tirzepatida após a randomização atingiram um total de 26% de perda média de peso corporal desde a entrada no estudo até as 88 semanas.
- Os resultados completos do SURMOUNT-3 e SURMOUNT-4 reforçam que a mudança de estilo de vida é importante para os pacientes. No entanto, ‘apenas’ dieta e exercício, muitas vezes, não são suficientes para o tratamento da obesidade. Além



disso, os desfechos reforçam que a obesidade é uma doença crônica e que, como tal, deve ter o tratamento contínuo para manter os benefícios do tratamento aliado à dieta e exercício/mudança de estilo de vida.

## **FUTURO - PIPELINE**

### **RETATRUTIDA**

- Retatrutida é um agonista de três hormônios (GLP-1, GIP e Glucagon) e os estudos realizados até aqui apontaram uma perda de peso média de 24,2% em 48 semanas. A média de peso inicial dos pacientes do estudo era de 107 quilos, ou seja, o estudo mostrou uma perda de peso de mais de 25 quilos, na média.
- Além do resultado expressivo na perda de peso, a molécula também impactou na redução da glicemia e dos índices de gordura no fígado. Já estão em andamento os novos estudos de fase 3 com um número maior de participantes, inclusive no Brasil, para que seja possível confirmar o potencial do medicamento no tratamento da obesidade.

### **ORFOGLIPRON**

- Orforglipron é uma agonista de GLP-1 que chamou atenção por se tratar de uma nova molécula, de uso oral, sem necessidade de jejum e com impacto na perda de peso em um curto espaço de tempo.
- Segundo o estudo de fase 2 para obesidade, que foi publicado no The New England Journal of Medicine, os pacientes perderam 15% do peso inicial em 36 semanas. Números relevantes para um medicamento que pode ser um recurso interessante para pacientes que não se adaptam com remédios injetáveis e tem uma maior facilidade na produção por se tratar de um medicamento oral.

### **BIMAGRUMAB**

- O bimagrumab é um anticorpo monoclonal que inibe uma substância do nosso organismo chamada miostatina, que freia a proliferação e a formação de células musculares. Ao bloquear a ação da miostatina, há um aumento na massa muscular e, consequentemente, o corpo consome mais energia, culminando em perda de peso. Os participantes do estudo de fase 2 tinham, em média, 60 anos, peso de 90Kg e IMC de 32 Kg/m<sup>2</sup>. Em um ano de acompanhamento, os indivíduos que tomaram o medicamento apresentaram uma perda de 20% de gordura corporal e um aumento de 3,6% de massa muscular.

### **AGONISTA DE AMILINA**

- A amilina é um hormônio peptídico que é co-secretado com insulina das células pancreáticas e, portanto, é deficiente em pessoas diabéticas. Esse hormônio inibe a secreção de glucagon, retardando o esvaziamento gástrico e atuando na saciedade. A reposição de amilina poderia, portanto, melhorar o controle glicêmico em algumas pessoas com diabetes. O estudo de fase 1 para avaliar a segurança e



tolerabilidade do composto já foi feito e agora a fase 2 vai avaliar essa molécula no controle de peso em adultos com obesidade.

## **ANÁLOGO DE PYY**

- O PYY é um hormônio produzido no intestino delgado e no cólon em resposta à ingestão de alimentos, especialmente gorduras e proteínas. Ele desempenha um papel crucial na regulação do apetite e na sensação de saciedade. Quando você faz uma refeição, as células do intestino delgado liberam o PYY, que se liga aos receptores no cérebro, indicando que você está satisfeito e sinalizando o fim da refeição. Além disso, o PYY retarda a digestão, permitindo que o corpo absorva os nutrientes dos alimentos e prolongue a sensação de saciedade. Todos os estudos de fase 1 já foram realizados.

### **Pesquisa clínica**

- A Lilly completou 80 anos no Brasil em 2024 e continuará a trazer medicamentos inovadores e mais estudos clínicos para o país. Dos 70 programas clínicos em andamento na Lilly, 42% estão na área do metabolismo. No Brasil, estamos conduzindo 12 ensaios clínicos com 3 moléculas potenciais para tratar a obesidade, impactando quase 4.000 pacientes