

Pressemitteilung

19. Juli 2023

Alzheimer's Association Conference 2023 (AAIC)

Phase-3-Ergebnisse zu Donanemab bei früher symptomatischer Alzheimer-Erkrankung veröffentlicht

Bad Homburg – Im Rahmen der diesjährigen Alzheimer's Association International Conference (AAIC) in Amsterdam wurden die Phase-3-Ergebnisse der TRAILBLAZER-ALZ 2-Studie zu Donanemab bei früher symptomatischer Alzheimer-Erkrankung veröffentlicht.¹ Die Daten wurden zeitgleich im Journal of the American Medical Association (JAMA) publiziert.² Sie bestätigen erneut die Relevanz des therapeutischen Ansatzes der neuen Generation von Beta-Amyloid-Antikörpern, zu denen auch Donanemab zählt. Ziel der künftigen, neuartigen Medikamente ist der möglichst frühzeitige Eingriff in das Krankheitsgeschehen, um den Verlust kognitiver und funktioneller Fähigkeiten bei Betroffenen zu verlangsamen und den Krankheitsverlauf zu verzögern. Die jüngsten Ergebnisse geben Anlass zur Hoffnung für Menschen im Frühstadium einer Alzheimer-Erkrankung und wurden auch von der Wissenschaft mit Spannung erwartet.^{1,2}

Allein in Deutschland waren im Jahr 2021 fast 1,8 Millionen Menschen von einer Demenz betroffen, wovon etwa 60 bis 70 % auf die Alzheimer-Krankheit zurückzuführen sind.^{3,4} Bis 2030 könnte die Zahl Demenzerkrankter über 65 Jahre angesichts des demografischen Wandels bis auf 2 Millionen steigen. Für 2050 erwarten Expert:innen sogar einen Anstieg auf bis zu 2,8 Millionen.³ Der Behandlungsbedarf ist daher hoch, fehlte es doch hierzulande bislang an zugelassenen, krankheitsmodifizierenden Therapien, wovon sich nun einige in den entscheidenden Entwicklungsphasen befinden.^{5,6}

Die aktuellen Phase-3-Ergebnisse der TRAILBLAZER-ALZ 2-Studie² – mit dem sich in der klinischen Entwicklung befindlichen Antikörper Donanemab – markieren demnach einen Meilenstein in der Forschung. Ein Eingreifen in den Krankheitsverlauf bei Menschen mit Amyloid-positiver frühsymptomatischer Alzheimer-Krankheit, mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI[#]) oder leichter Demenz, könnte demnach durch die jüngsten Erkenntnisse bald möglich werden.^{1,2}

Ihre Ansprechpartner:

Weber Shandwick
Speicherstraße 59
60327 Frankfurt am Main
Name: Bärbel Mattka
Büro: 0172-7245628
eMail: bmattka@webershandwick.com

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2-4
61352 Bad Homburg
www.lilly-pharma.de
Pressestelle
Büro: 06172 273-2738
eMail: pressestelle@lilly.com

Im Fall einer Veröffentlichung freuen wir uns über ein Belegexemplar.



„Seit fast 40 Jahren stecken wir bei Lilly viel Energie und Herzblut in die Erforschung neuer Medikamente und Diagnosemöglichkeiten für die Erkrankung Alzheimer. Wir hoffen, in der Zukunft dazu beitragen zu können, dass diese Menschen wertvolle Lebenszeit gewinnen und länger ein unabhängiges Leben führen können“, so Dr. Alexander Horn, Geschäftsführer der Lilly Deutschland GmbH, Österreich und Schweiz.

Amyloid-Plaques im Fokus: Frühzeitige Therapiestrategien für mehr wertvolle Lebenszeit?

Der zielgerichtete Therapieansatz der Beta-Amyloid-Antikörper ist potentiell krankheitsmodifizierend und setzt durch die Beseitigung – bzw. die Förderung des Abbaus – von Beta-Amyloid-Plaques an einem wesentlichen pathophysiologischen Kennzeichen der Alzheimer-Krankheit an.^{7,8,9}

Die bisherigen Erkenntnisse zur Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit und insbesondere zur Amyloid-Kaskaden-Hypothese scheinen nun durch die jüngsten Ergebnisse der TRAILBLAZER-ALZ 2-Studie mit Donanemab erneut bestätigt zu werden: Donanemab richtet sich gezielt gegen abgelagerte Amyloid-Plaques und führte im Rahmen der TRAILBLAZER-ALZ 2-Studie bei der Mehrzahl der Studienpatient:innen mit Amyloid-positiver frühsymptomatischer Alzheimer-Krankheit nachweislich zur Beseitigung ebenjener Plaques. Der Antikörper führte hier zu einer signifikanten Verlangsamung der kognitiven und funktionellen Beeinträchtigung und reduzierte das Risiko für ein Fortschreiten der Krankheit.^{1,2}

TRAILBLAZER-ALZ 2: Wichtigste Ergebnisse im Überblick

Die Teilnehmer:innen der Studie wurden anhand der mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gemessenen Ausprägung ihrer Tau-Last, einem prädiktiven Biomarker für das Fortschreiten der Krankheit, eingeteilt: Entweder in eine Gruppe mit niedrigem bis mittlerem Tau- (auch als intermediär bezeichnet) oder in eine Gruppe mit hohem Tau-Wert, welche ein fortgeschrittenes pathologisches Stadium im Krankheitsverlaufs darstellt. Alle Teilnehmer:innen wurden dann über einen Zeitraum von 18 Monaten anhand sowohl die Kognition als auch die Funktion bzw. Alltagskompetenz messender Skalen bewertet, darunter die integrierte Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS) und die Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB). Die Ergebnisse zeigen:^{1,2}

- Wie bereits in früheren Topline-Auswertungen berichtet, verlangsamte bei Teilnehmer:innen mit niedrigen bis mittleren Tau-Spiegeln (n = 1182) die Behandlung mit Donanemab die klinische Verschlechterung im Durchschnitt signifikant um 35 % im iADRS bzw. um 36 % im CDR-SB. In der kombinierten Studienpopulation, einschließlich der



Gruppe mit hohem Tau-Wert (n = 1736), verlangsamte die Donanemab-Behandlung das klinische Fortschreiten im Mittel signifikant um 22 % im iADRS bzw. um 29 % im CDR-SB.

- In der kombinierten Studienpopulation reduzierte die Donanemab-Behandlung die Amyloid-Plaques nach 18 Monaten im Durchschnitt um 84 %, verglichen mit einem Rückgang von 1 % bei den Proband:innen, die Placebo erhielten.
- Die Teilnehmer:innen konnten die Einnahme von Donanemab beenden, sobald sie die vordefinierten Kriterien für die Beseitigung der Amyloid-Plaques erreicht hatten.* Über die Hälfte der Patient:innen (55 %) erlangten diesen Schwellenwert nach 12 Monaten, 76 % der Teilnehmer:innen erreichten ihn nach 18 Monaten.
- Auf dem Kongress zusätzlich live präsentierte Subpopulations- und Subgruppenanalysen zeigten, dass Studienteilnehmer:innen mit niedriger bis mittlerer Tau-Last im früheren Stadium der Erkrankung und im jüngeren Alter einen noch größeren Nutzen hatten:
 - So verlangsamte sich bei Teilnehmer:innen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (n = 214) unter Donanemab das klinische Fortschreiten im Durchschnitt signifikant um 60 % im iADRS bzw. um 46 % im CDR-SB.
 - Bei Teilnehmer:innen unter 75 Jahren (n = 267) verlangsamte sich die klinische Verschlechterung unter Donanemab im Durchschnitt um 48 % im iADRS bzw. um 45 % im CDR-SB.
- Insgesamt waren die Studienergebnisse über die präspezifizierten Subgruppen hinweg vergleichbar, einschließlich Teilnehmer:innen, die ein ApoE4-Allel[§] trugen oder nicht.
- Der Gesamtbehandlungseffekt von Donanemab nahm während der gesamten Studie weiter zu, wobei die größten Unterschiede zu Placebo nach 18 Monaten beobachtet wurden.
- Die Häufigkeit von Amyloid Related Imaging Abnormalities (ARIA) und infusionsbedingten Reaktionen entsprach weitgehend einer früheren TRAILBLAZER-ALZ-Studie. ARIA treten in den klinischen Studienprogrammen der meisten Antikörpertherapien zur Beseitigung von Amyloid-Plaques auf. Am häufigsten werden sie als vorübergehende Schwellungen in einem oder mehreren Bereichen des Gehirns (ARIA-E) oder als Mikroblutungen oder oberflächliche Siderose (ARIA-H) beobachtet, die in beiden Fällen durch Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesen und beobachtet werden können. Sie können schwerwiegend ausfallen und in einigen Fällen auch tödlich

verlaufen. Dieses Risiko sollte demzufolge durch eine sorgfältige Beobachtung, sowie eine regelmäßige Überwachung mittels MRT und geeignete Maßnahmen kontrolliert und bestmöglich eingedämmt werden. Des Weiteren wurden auch schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen und Anaphylaxie beobachtet:

Unerwünschte Ereignisse (UE)	Donanemab-Gruppe (n = 853)	Placebo-Gruppe (n = 874)
UE gesamt	17,4 %	15,8 %
Todesfälle gesamt	1,9 %	1,1 %
Behandlungsassoziierte Todesfälle	0,4 %	0,1 %
Infusionsbedingte Reaktion (IRR)	8,7 %	0,5 %
ARIA gesamt	36,8 %	14,9 %
ARIA-E (asymptomatisch)	17,9%	1,9 %
ARIA-E (symptomatisch)	6,1 %	0,1 %
ARIA-H	31,4 %	13,6 %

Die Studienergebnisse kommentierte Prof. Dr. Liana Apostolova, Expertin und Professorin für Alzheimer-Forschung, Neurologie, Radiologie, medizinische und molekulare Genetik an der Indiana University School of Medicine: „Diese Ergebnisse zeigen, dass die Diagnose und Behandlung von Menschen in einem früheren Stadium der Alzheimer-Krankheit zu einem größeren klinischen Nutzen führen kann. Die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit im Laufe der Studie ist signifikant und wird den Menschen mehr Zeit geben, Dinge zu tun, die für sie von Bedeutung sind.“



Über TRAILBLAZER-ALZ 2 und das TRAILBLAZER-ALZ-Programm

TRAILBLAZER-ALZ 2 ([NCT04437511](#)) ist eine doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Donanemab bei Teilnehmer:innen im Alter von 60 bis 85 Jahren mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit (MCI oder leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit) bei Vorliegen einer bestätigten Alzheimer-Neuropathologie.¹⁰ An der Studie nahmen 1.736 Proband:innen aus acht Ländern teil, die auf der Grundlage von kognitiven Beurteilungen in Verbindung mit Amyloid-Plaque-Bildgebung und Tau-Staging durch PET-Bildgebung ausgewählt wurden.²

Lilly hatte bereits im Jahr 2021 Ergebnisse der Phase-2-Studie [TRAILBLAZER-ALZ¹](#) bekannt gegeben¹² und im [New England Journal of Medicine](#) (NEJM) veröffentlicht.¹³ Darüber hinaus [teilte](#) Lilly auf der 15. Konferenz Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) im Jahr 2022 Daten aus TRAILBLAZER-ALZ 4¹⁴ mit, der ersten interventionellen Vergleichsstudie bei früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit.¹⁵

Lilly untersucht Donanemab weiterhin in mehreren klinischen Studien, darunter TRAILBLAZER-ALZ 3¹⁶, die sich auf die Prävention der symptomatischen Alzheimer-Krankheit bei Teilnehmer:innen mit präklinischer Alzheimer-Krankheit konzentriert, TRAILBLAZER-ALZ 5¹⁷, eine Zulassungsstudie für die frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit, die derzeit in China durchgeführt wird, und TRAILBLAZER-ALZ 6¹⁸, die sich darauf konzentriert, unser Verständnis von ARIA durch neuartige MRT-Sequenzen, blutbasierte Biomarker und verschiedene Dosierungsschemata von Donanemab zu erweitern.

Über Lilly

Lilly verbindet Fürsorge mit Forschergeist, um Medikamente zu entwickeln, die das Leben von Menschen verbessern. Seit fast 150 Jahren leisten wir Pionierarbeit, erzielen wissenschaftliche Durchbrüche und haben Therapieoptionen für einige der schwierigsten Gesundheitsprobleme gefunden. Heute helfen unsere Medikamente mehr als 49 Millionen Menschen auf der ganzen Welt.

Mit Erkenntnissen aus den Bereichen Biotechnologie, Chemie und Genetik treiben unsere Wissenschaftler:innen neue Entdeckungen voran, um einige der größten gesundheitlichen Herausforderungen der Welt zu lösen. So arbeiten sie daran, die Behandlung von Diabetes immer weiter zu optimieren, Adipositas zu behandeln und deren gravierende Langzeitfolgen einzudämmen, den Kampf gegen Alzheimer-Demenz voranzubringen, Lösungen für folgenschwere Störungen des Immunsystems zu finden und schwer zu behandelnde Krebsarten in beherrschbare Krankheiten zu verwandeln.



Bei jedem Schritt auf dem Weg zu einer gesünderen Welt geht es uns vor allem um eines: das Leben von Millionen Menschen zu verbessern. Das bedeutet auch, dass wir klinische Studien durchführen, die die Vielfalt unserer Welt abbilden. Und wir setzen uns dafür ein, dass unsere Medikamente weltweit zugänglich und bezahlbar sind.

Wenn Sie mehr über Lilly erfahren wollen, besuchen Sie uns auf [lilly-pharma.de](https://www.lilly-pharma.de) oder [LinkedIn](#).

** Die Teilnehmer:innen schlossen ihre Behandlung mit Donanemab ab, sobald sie ein spezifisches Niveau der Plauebeseitigung erlangt hatten. Der durchschnittliche Ausgangswert der Amyloidkonzentration lag bei den Proband:innen mit früher symptomatischer Alzheimer-Erkrankung bei etwa 100 Centiloiden.²*

Die leichte kognitive Störung („mild cognitive impairment“, MCI) tritt in der Praxis bei älteren Menschen häufig auf. Eine objektive Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit bei einem gleichzeitigen Erhalt der Alltagsfunktionen ist das Leitmerkmal des MCI.¹⁹

§ Die überwiegende Mehrzahl der Alzheimer-Erkrankungen ist sporadisch, aber auch genetische Faktoren können eine Rolle spielen. Zentral ist dabei das sogenannte ApoE-Gen. Liegt die epsilon-4-Variante dieses Gens (ApoE4) vor, dann ist das Risiko, an der Alzheimer-Krankheit zu erkranken, erhöht.²⁰

Referenzen

¹ Mintun, M. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer's Disease: Efficacy and Safety in TRAILBLAZER-ALZ 2, a Phase 3 Randomized Clinical Trial. AAIC 2023, 16. bis 20. Juli 2023, Amsterdam.

² Sims, JR et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023. doi:10.1001/jama.2023.13239.

³ Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. 2022. Das Wichtigste: Informationsblatt 1 – Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. Verfügbar unter: https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/Alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf (abgerufen Juli 2023)

⁴ World Health Organization. 2022. Dementia Factsheet. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (abgerufen Juli 2023).

⁵ IQVIA. EFPIA Pipeline Innovation Review. Pipeline Overview. 2022. Verfügbar unter: https://www.efpia.eu/media/676661/iquvia_efpia-pipeline-review_final-report_public-final.pdf (abgerufen Juli 2023)

⁶ Hager, K. Alzheimer-Erkrankung – welche Substanzen befinden sich derzeit in Phase-III-Studien? Nervenarzt. 2022;93(10):1028–1034. doi: 10.1007/s00115-022-01275-5.

⁷ Cummings, J et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. Alzheimers Dement (N Y). 2023;9(2):e12385. doi: 10.1002/trc2.12385.

⁸ Jessen, F et al. Die S3-Leitlinien Demenzen. Nervenarzt. 2023;94(7):609–613. doi: 10.1007/s00115-023-01492-6.

⁹ Alzheimer Forschung Initiative e.V. Alzheimer: Veränderungen im Gehirn. Verfügbar unter: <https://www.alzheimer-forschung.de/alzheimer/wasistalzheimer/veraenderungen-im-gehirn/>. (abgerufen Juli 2023)

-
- ¹⁰ ClinicalTrials.gov. A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 2), NCT04437511. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04437511>. (abgerufen Juli 2023)
- ¹¹ ClinicalTrials.gov. A Study of LY3002813 in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ), NCT03367403. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03367403>. (abgerufen Juli 2023)
- ¹² Lilly Pressemitteilung März 2021. Lilly's donanemab slowed Alzheimer's disease progression in Phase 2 trial: full data presented at AD/PD™ 2021 and published in NEJM. Verfügbar unter: <http://lilly.mediaroom.com/2021-03-13-Lillys-donanemab-slowed-Alzheimers-disease-progression-in-Phase-2-trial-full-data-presented-at-AD-PD-TM-2021-and-published-in-NEJM>. (abgerufen Juli 2023)
- ¹³ Mintun, MA et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1691–1704. doi: 10.1056/NEJMoa2100708.
- ¹⁴ ClinicalTrials.gov. A Study of Donanemab (LY3002813) Compared With Aducanumab in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 4), NCT05108922. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05108922>. (abgerufen Juli 2023)
- ¹⁵ Lilly Pressemitteilung November 2022. Lilly Shares Positive Donanemab Data in First Active Comparator Study in Early Symptomatic Alzheimer's Disease. Verfügbar unter: <http://lilly.mediaroom.com/2022-11-30-Lilly-Shares-Positive-Donanemab-Data-in-First-Active-Comparator-Study-in-Early-Symptomatic-Alzheimers-Disease>. (abgerufen Juli 2023)
- ¹⁶ ClinicalTrials.gov. A Donanemab (LY3002813) Prevention Study in Participants With Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 3), NCT05026866. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05026866>. (abgerufen Juli 2023)
- ¹⁷ ClinicalTrials.gov. A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 5), NCT05508789. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05508789>. (abgerufen Juli 2023)
- ¹⁸ ClinicalTrials.gov. A Study of Different Donanemab (LY3002813) Dosing Regimens in Adults With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 6), NCT05738486. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05738486>. (abgerufen Juli 2023)
- ¹⁹ Fröhlich, L et al. Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) in der altersmedizinischen Praxis: Patientenorientierung, Diagnostik, Behandlung und Ethik. *Z Gerontol Geriat*. 2022. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00391-022-02098-4>. (abgerufen Juli 2023)
- ²⁰ Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. 2016. Das Wichtigste: Informationsblatt 4 – Die Genetik der Alzheimer-Krankheit. Verfügbar unter: <https://statics.teams.cdn.office.net/evergreen-assets/safelinks/1/atp-safelinks.html>. (abgerufen Juli 2023)