Llegó la revolución en el tratamiento de la obesidad, análogos de GLP-1 orales

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Miércoles, 03 Julio 2024 14:58
Escrito por: Sofia
Visitas: 3605

Este ensayo de fase 2 analiza la seguridad y eficacia del Orfoglipron, un agonista parcial del receptor de GLP-1 oral, en comparación con placebo en la reducción del peso corporal.

Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity

Orforglipron, agonista oral diario del receptor de GLP-1 para adultos con obesidad.

Sean Wharton y col. NEJM Sep 2023.

Puntos de interés:

Los análogos del péptido similar a glucagón de tipo 1 (GLP-1) son una de las opciones más eficaces y seguras a largo plazo para el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, su formulación inyectable muchas veces genera barreras en la aceptación del paciente. Orforglipron es un agonista parcial no peptídico del receptor de GLP-1, que se administra de forma oral una vez al día. En este estudio de fase 2 se evaluó su seguridad y eficacia en el tratamiento de pacientes con obesidad o sobrepeso con comorbilidades asociadas.

Resumen:

Contexto: La obesidad y sus comorbilidades asociadas representan un importante problema de salud a nivel mundial dada la alta morbimortalidad que conllevan. El orforglipron, un agonista no peptídico del receptor de GLP-1, es un nuevo fármaco en desarrollo para el tratamiento de la obesidad que se administra en forma oral diariamente.

Métodos: Este ensayo de fase 2, se diseñó para comprobar la eficacia y seguridad de la droga. Se realizó un estudio aleatorizado y doble ciego, de grupos paralelos controlado con placebo en pacientes adultos con obesidad, o con sobrepeso y alguna comorbilidad asociada y sin diabetes. Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir orforglipron en una de cuatro dosis (12, 24, 36 o 45 mg) o placebo una vez al día durante 36 semanas. Se evaluó el cambio porcentual de peso desde el inicio hasta la semana 26 (objetivo primario) y semana 36 (objetivo secundario).

Resultados: Se enrolaron 272 participantes, el peso inicial promedio fue de 108,7 kg y el índice de masa corporal medio fue 37,9. En la semana 26, el cambo porcentual de peso osciló entre â 8,6% a â 12,6% y −9,4% a −14,7% en las diferentes dosis versus −2,0% y −2,3% en el

Phoca PDF

grupo de placebo, en las semanas 26 y 36 respectivamente. **Entre el 46 y 75 % de los participantes lograron una reducción de peso de al menos el 10% en la semana 36 con orforglipron, en comparación con el 9% que recibió placebo.** El uso de orforglipron condujo a una **mejora en todas las medidas cardiometabólicas (presión arterial y lípidos).** Los eventos adversos más comunes reportados con orforglipron fueron eventos gastrointestinales, de leves a moderados, principalmente reportados durante la fase de titulación de la droga y condujeron a la interrupción del tratamiento con orforglipron en el 10 a 17% de los participantes en las diferentes cohortes de dosis. El perfil de seguridad de orforglipron fue consistente con el de los agonistas del receptor GLP-1 ya aprobados.

Conclusión: El uso de orforglipron oral diario se asoció con una reducción de peso y eventos adversos similares a los observados con los agonistas del receptor de GLP-1 inyectables actualmente comercializados.

Comentario:

- Los agonistas del receptor de GLP-1 se utilizan con más frecuencia como parte del tratamiento integral del paciente con obesidad. Su mecanismo de acción imita a la hormona incretina (GLP-1), promoviendo la reducción del peso al disminuir el apetito y retrasar el vaciamiento gástrico.

- Estudios previos demostraron eficacia y seguridad de estos fármacos para el control del peso, sin embargo, su forma de administración inyectable muchas veces crea barreras en el tratamiento. Y si bien existe una formulación oral (semaglutide), esta debe ingerirse en ayunas, no está aprobada para personas con obesidad no diabéticas, y demostró menor eficacia que sus similares inyectables.

- Por estos motivos, se han buscado **nuevas alternativas orales**, que sean fáciles de usar y con una eficacia en la reducción de peso similar a la de los fármacos aprobados. **Orforglipron, un nuevo fármaco no peptídico en desarrollo y de administración oral, es un potente agonista parcial del receptor GLP-1** que tiene un mayor efecto sobre la señalización del AMP cíclico (AMPc), con un menor reclutamiento de Î²-arrestina, lo que ofrece un perfil farmacológico con menor desensibilización del receptor que los agonistas completos. Posee una vida media de 29 a 49 horas, lo que permite su administración diaria y, además puede tomarse sin restricción temporal por los alimentos.

- Este fue un **estudio de fase 2**, multicéntrico, aleatorizado, doble

Phoca PDF

ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, en personas adultas con obesidad, o con sobrepeso más al menos una condición coexistente relacionada con el peso, y sin diabetes, para evaluar la seguridad y eficacia del fármaco.

- Se enrolaron participantes de Canadá, Estados Unidos y Hungría, hombres y mujeres de 18 a 75 años de edad. **Criterios de inclusión:** no tener diabetes y tener obesidad (IMC â¥30) o sobrepeso (IMC, 27 a 30) con al menos una comorbilidad asociada. Además, debían tener un peso corporal estable (â¤5% de ganancia o pérdida) en los últimos 3 meses previos a la randomización.

- Fueron aleatorizados a las dosis de 12 mg, 24 mg, 36 mg y 45 mg del fármaco o placebo y se les proporcionó el **tratamiento** durante **36 semanas**. Los grupos de las dosis más altas, (36 mg y 45 mg) a su vez fueron subdivididos en subgrupos con diferente dosis iniciales y esquemas de titulación.

- El estudio se desarrolló de la siguiente manera: dos semanas de screening y selección, 36 semanas de tratamiento y dos semanas posteriores de seguimiento. El fármaco se tituló hasta la semana 16, y luego se administró la dosis de mantenimiento por otras 20 semanas (36 semanas en total) y, dependiendo de la cohorte, la dosis inicial fue de 2 mg o 3 mg, y la titulación fue específica de cada cohorte.

- **Orforglipron o placebo se administró una vez al día mediante cápsulas orales por la mañana sin restricciones en el horario de las comidas**. A su vez, a lo largo del ensayo, se proporcionó educación sobre comida saludable y ejercicio.

- El **objetivo primario** del estudio fue el cambio porcentual de peso a las 26 semanas con relación a la medición basal. Como **análisis secundario** se consideraron el cambio porcentual de peso a las 36 semanas, el cambio absoluto de peso en relación al basal, en el índice de masa corporal y en la circunferencia abdominal, y el porcentaje de pacientes con reducciones de peso de al menos un 5% y un 10%.

- Se incluyeron un total de **272 participantes**, la edad media fue **54,2 años;** la mayoría de los participantes eran mujeres (59%) y blancas (91%). El **peso corporal medio** fue **de 108,7 kg** y la media del **IMC era 37,9**. Un total de 207 participantes (76%) completaron el tratamiento asignado, y 65 participantes discontinuaron el tratamiento (orforglipron o placebo), 36 por eventos adversos, y 29 por razones no relacionadas a eventos adversos. Los **eventos adversos gastrointestinales fueron los más frecuentes** y se observaron

Phoca PDF

principalmente durante la fase de titulación.

- La **media del cambio** desde el inicio en el peso corporal osciló entre **â 8,6% a â 12,6%** y **−9,4 a −14,7%** en las diferentes cohortes de dosis de **orforglipron** y fue de **−2,0% y −2,3%** en el grupo de **placebo**, en las **semanas 26 y 36** respectivamente.

- Se produjo una **reducción de peso de al menos un 10%** en la **semana 36 en el 46 al 75%** de los participantes que recibieron **orforglipron**, en comparación con el **9%** que recibió **placebo.**

- Casi un tercio de los pacientes tratados con orforglipron, (sobre todo los que estaban en las dosis de 36 mg y 45 mg), tuvieron una pérdida de peso mayor a 15%. Además, los pacientes aleatorizados a orforglipron presentaron una mejoría en el IMC (entre−2,5 y −4,6) y cintura abdominal (−5,6 cm a −9,6 cm) a las 36 semanas, y la reducción de peso no parece haberse amesetado en la semana 36.

- El uso de orforglipron se asoció también a un **cambio beneficioso** en la **presión arterial sistólica**, (sin cambios clínicamente significativos en la presión arterial diastólica), y también en los **niveles de lípidos** en ayunas.

- Los **eventos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales** y la mayoría fueron **de gravedad leve a moderada**, ocurrieron durante la fase de titulación, fueron transitorios y se resolvieron sin la necesidad de la interrupción permanente del fármaco. Cabe destacar, que la incidencia de náuseas y vómitos fue mayor entre los participantes que recibieron orforglipron en una dosis de 24 mg, los cuales tuvieron una dosis inicial más alta y progresión más rápida de la dosis en la etapa de titulación.

- No hubo diferencias clínicamente relevantes en la incidencia de eventos adversos graves entre las cohortes de dosis de orforglipron y placebo. Por lo cual, **el perfil de seguridad de orforglipron fue consistente con los agonistas del receptor GLP-1 ya aprobados.**

- Las **limitaciones** de este ensayo están relacionadas con **las características del diseño (ensayo de fase 2), es decir, las relativamente pocas personas en cada grupo y la población homogénea del ensayo**, que se limitó a sólo tres países, lo que podría limitar la generalización de los resultados. Los eventos gastrointestinales ocurrieron con una incidencia mayor a lo deseado debido a la necesidad de explorar regímenes alternativos de aumento de dosis.

Phoca PDF

Las fortalezas de este ensayo incluyen el diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo; para la exploración de la seguridad y eficacia de diferentes dosis; y los buenos niveles de adherencia y retención de participantes.

> **Conclusión:** El uso de orforglipron oral diario se asoció con reducción de peso y eventos adversos similares a los observados con los agonistas del receptor de GLP-1 inyectables que ya han sido aprobados. Se necesitan estudios con mayor número de pacientes (fase 3), que corroboren estos hallazgos.

Copyright 2024. Endoweb.net

Phoca PDF