# Semaglutide orale vs Orforglipron nell'obesità – Studio di confronto indiretto

**Sium Wolde Sellasie (Presentazione per conto degli autori), MD, PhD; Wojciech Michalak,**[MSc a]; Christian Laugesen, MD, PhD[b]; Naveen Rathor, MD[b]; Phoebe Cowley, MSc[c]; Rohan Chowdhury, PhD[c]; Martin Bøg, PhD[b]

## In un confronto indiretto con il trattamento, il semaglutide orale 25 mg ha mostrato una maggiore perdita di peso e una migliore tollerabilità rispetto all'orforglipron 36 mg

## Introduzione

- Semaglutide orale 25 mg e orforglipron 36 mg sono agonisti orali del recettore peptidico-simile al glucagone (GLP-1 AR) che hanno dimostrato efficacia nella riduzione del peso corporeo in adulti con sovrappeso (indice di massa corporea [BMI] ≥27 kg/m$^2$ e almeno una comorbidità legata al peso) o obesità (BMI ≥30 kg//m$^2$), senza diabete
- In assenza di dati diretti testa a testa che confrontassero semaglutide orale e orforglipron, questo studio ha mirato a confrontare indirettamente l'efficacia e la tollerabilità nella perdita di peso utilizzando dati degli studi controllati randomizzati (RCT) di OASIS4 (semaglutide orale 25 mg vs placebo)[1] e ATTAIN-1 (orforglipron 36si risolvi mg vs placebo)[2]

## Metodi

- OASIS 4 e ATTAIN-1 erano comparabili nel disegno dello studio (RCT controllati con placebo, inclusi interventi nello stile di vita, con un periodo di mantenimento di 52 settimane), nei criteri chiave di inclusione (adulti con sovrappeso [BMI ≥27 kg/m$^2$ e almeno una comorbidità legata al peso] o obesità [BMI ≥30 kg/m$^2$], senza diabete), e negli estimand (treatment policy e stima ipotetica[†])
- La valutazione di fattibilità del confronto indiretto dei trattamenti (ITC) ha anche confrontato le caratteristiche di base, con le caratteristiche chiave delineate nella Tabella 1
- Sesso, peso corporeo e stato normoglicemico sono stati identificati come potenziali modificatori d'effetto e aggiustati nelle analisi. L'aggiustamento per razza/etnia non è stato fattibile a causa della piccola proporzione di soggetti di etnia asiatica in OASIS 4
- Il confronto simulato del trattamento (STC) tramite calcolo G è stato utilizzato per endpoint continui (variazione percentuale rispetto al punto basale del peso corporeo),[3] e il confronto indiretto corretto a due stadi (2SMAIC) è stato utilizzato per endpoint binari (interruzioni del trattamento dovute a eventi avversi (AE) e a cause di AE gastrointestinali [GI])[4]
- I dati individuali dei pazienti provenienti da OASIS 4 sono stati utilizzati per prevedere gli effetti del semaglutide orale 25 mg nella popolazione con ATTAIN-1

† Treatment policy estimand allineata con treatment-policy in OASIS 4 e con treatment-regimen in ATTAIN-1; stima ipotetica allineata con trial-product iin OASIS 4 ed efficacia in ATTAIN-1

### Tabella 1: Caratteristiche chiave di base

| Variabile | OASIS-4 | | ATTAIN-1 | |
|---|---|---|---|---|
| | Sema orale 25 mg (N=205) | Placebo (N=102) | Orfo 36 mg (N=730) | Placebo (N=949) |
| Età media, anni (DS) | 48 (13) | 47 (13) | 44.9 (11.9) | 45.1 (11.9) |
| Sesso, femmina, n (%) | 155 (75.6) | 87 (85.3) | 465 (63.7) | 608 (64.1) |
| Peso corporeo medio, kg (DS) | 106.4 (23.5) | 104.8 (19.7) | 103.1 (23.2) | 103.9 (22.0) |
| Normoglicemia, n (%) | 105 (51.2) | 53 (52.0) | 465 (63.7) | 605 (63.8) |
| Asiatico, n (%) | 1 (0.5) | 1 (1.0) | 214 (29.6) | 267 (28.5) |

## Risultati

### Tabella 2: Risultati riportati degli studi di OASIS 4 e ATTAIN-1

| Punto finale | OASIS 4 | | ATTAIN-1 | |
|---|---|---|---|---|
| **Efficacia (set completo di analisi)** | **ETD vs. placebo, punti percentuali (IC 95%)** | | | |
| % CFB nel peso corporeo (politica di trattamento) | −11,4 (−13,9, −9,0) | | −9,1 (−10,1, −8,1) | |
| % CFB in peso corporeo (ipotetico) | −13,9 (−16,5, −11,2) | | −11,5 (−12,3, −10,6) | |
| **Sicurezza (set di sicurezza)** | **n con eventi / N (%)** | | | |
| | **Sema orale 25 mg** | **Placebo** | **Orfo 36 mg** | **Placebo** |
| Interruzione del trattamento a causa di qualsiasi AE | 14/204 (6.9) | 6/102 (5.9) | 75/728 (10.3) | 26/948 (2.7) |
| Interruzione del trattamento a causa di AE gastrointestinale | 7/204 (3.4) | 2/102 (2.0) | 51/728 (7.0) | 4/948 (0.4) |

### Tabella 3: Stime aggiustate per popolazione confrontando sema orale 25 mg vs orfo 36 mg

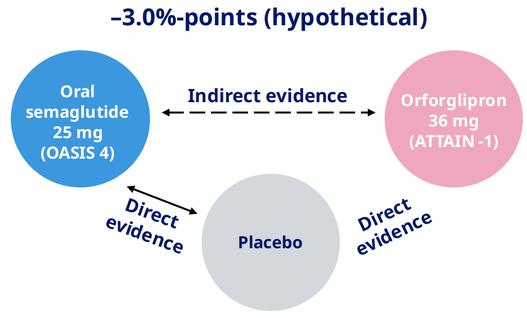
| Punto finale | Stima |
|---|---|
| **Efficacia (set completo di analisi, sema vs orfo)** | **Punto percentuale MD (IC 95%)[‡]** |
| % CFB nel peso corporeo (politica di trattamento) | −3.2 (−5.9, −0.4) |
| % CFB in peso corporeo (ipotetico) | −3,0 (−5,8, −0,3) |
| **Tollerabilità (set di sicurezza, orfo vs sema)** | **OR (IC 95%)[§]** |
| Interruzione del trattamento a causa di qualsiasi AE | 4.1 (1.3, 13.0) |
| Interruzione del trattamento a causa degli AE gastrointestinali | 13.9 (2.0, 96.0) |

‡ <0 favorisce il semaglutide; § OR>1 indica probabilità più elevate con Orforglipron, favorendo il semaglutide. La sfumatura verde indica il risultato a favore del semaglutide orale 25 mg.

### Risultati chiave

- **Semaglutide orale 25 mg ha mostrato una perdita di peso significativamente maggiore** rispetto all'orforglipron 36 mg
- **Orforglipron è stato associato a probabilità significativamente maggiori di sospensione del trattamento a causa di qualsiasi tipo di AE e a probabilità significativamente maggiori di interruzione dovuta agli AE** gastrointestinali rispetto al semaglutide orale 25 mg

**Mean difference for change in body weight:**
**–3.2%-points (treatment policy)**
**–3.0%-points (hypothetical)**




## Punti di forza e limitazioni

- In assenza di studi testa a testa, gli ITC possono fornire confronti tra efficacia relativa e tollerabilità
- Questa analisi si è aggiustata per fattori prognostici chiave; la razza non è stata inclusa ma non sembra influenzare gli effetti del semaglutide.[5-7] Ulteriori marcatori non controllati potrebbero rimanere
- Le differenze tra i protocolli tra le prove possono anche influenzare la comparabilità
- Le interruzioni sono state relativamente rare, quindi l'entità degli effetti osservati in questo ITC va interpretata con cautela

## Conclusioni

- In questa ITC, **negli individui con sovrappeso o obesità, il semaglutide orale 25 mg ha mostrato una perdita di peso significativamente maggiore rispetto all'orforglipron 36 mg. Orforglipron 36 mg è stato associato a un rischio significativamente maggiore di sospensione dovuta a qualsiasi AE e agli AE** gastrointestinali. Questi risultati forniscono preziose informazioni per informare le decisioni cliniche e sulle HTA

[a] UOC Endocrinologia, Ospedale CTO Alesini, Università Tor Vergata, Roma[b] Novo Nordisk Inc., Plainsboro, NJ, USA , [c] Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark,,[d] Petauri Evidence, Bicester, United Kingdom

**Disclosure:** Sium Wolde Sellasie presenta questo lavoro per conto di tutti gli autori. Studio sponsorizzato da Novo Nordisk. Dati presentati all'ECO 2026, Istanbul, Turchia.

TOR VERGATA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA