Early Responder alla Semaglutide Orale 25 mg: Un'analisi *post hoc* dello studio OASIS 4

Nadia Cerutti[1], W. Timothy Garvey[2], Oscar Birkhan[3], Naveen Rathor[3], Chaithra Shaji[4], Domenica Rubino[5]

[1][SC Nutrizione linica, diabetologia e malattie endocrine, ASST Pavia, Pavia
[2]Department of Nutrition Sciences, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA
[3]Novo Nordisk A/S, Søborg, Danimarca
[4]Novo Nordisk Global Business Services, Bangalore, India
[5]Washington Center for Weight Management and Research, Arlington, Virginia, USA

RAZIONALE

Nello studio OASIS 4, i partecipanti (pz) trattati con semaglutide (sema) orale 25 mg una volta al giorno hanno ottenuto una riduzione media del peso corporeo del −13,6%, rispetto al −2,2% con placebo (pbo), dopo 64 settimane di trattamento.

Attualmente esiste una lacuna conoscitiva riguardo alle fasi precoci della riduzione del peso corporeo e alla velocità di variazione del peso durante il trattamento con semaglutide.

Obiettivo: Caratterizzare gli early responder alla sema orale 25 mg e il tempo necessario al raggiungimento, e la durabilità, di soglie sostenute di riduzione del peso corporeo.

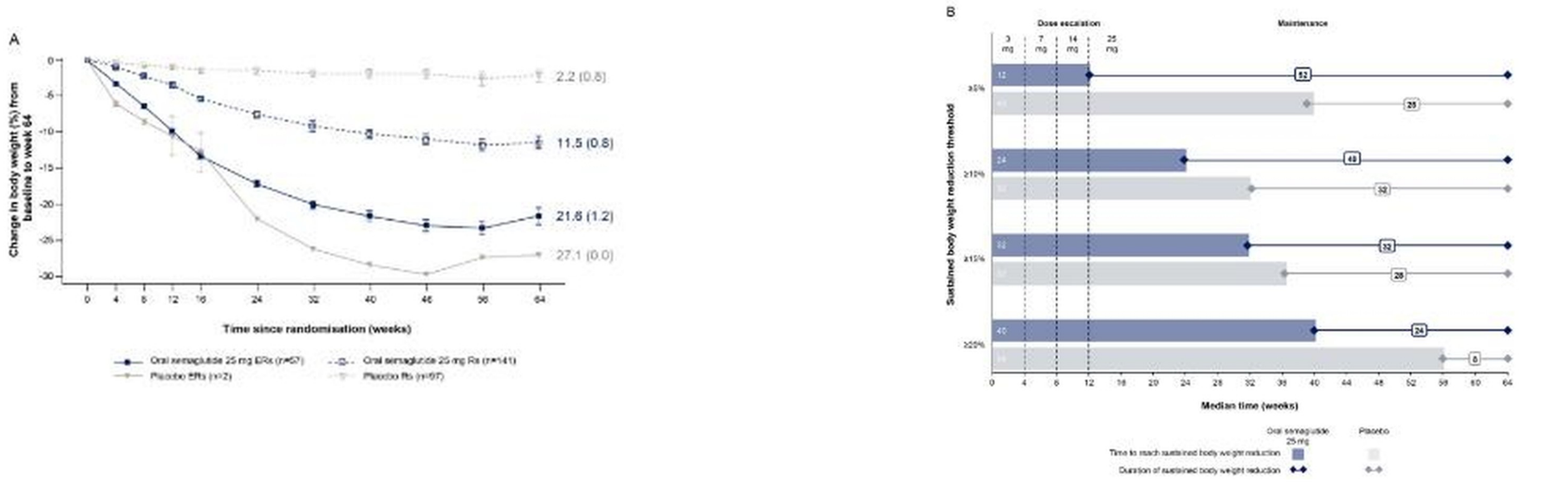
METODI

- Studio OASIS 4, di fase 3b, in doppio cieco (NCT05564117).
- Pz con BMI ≥30 kg/m² (o ≥27 kg/m² con ≥1 complicanza correlata all'obesità), senza diabete.
- Randomizzati 2:1 a sema orale 25 mg o pbo, in aggiunta all'intervento sullo stile di vita, per 64 settimane.
- Early responder: riduzione del peso corporeo ≥10% entro la settimana 16 (comprendente 4 settimane di dose massimale).
- Responder: riduzione del peso corporeo <10% entro la settimana 16.
- Sono stati inoltre valutati il tempo mediano al raggiungimento di soglie sostenute di riduzione del peso corporeo di ≥5%, ≥10%, ≥15% e ≥20% e la durata del mantenimento di tali soglie.
- Riduzione sostenuta del peso: raggiungimento di una soglia a una visita post-basale e mantenimento o superamento della stessa a tutte le visite successive (±3% del peso corporeo per visita).
- I dati si riferiscono al periodo in-trial.

RISULTATI

- 205 pz randomizzati a sema 25 mg e 102 a pbo; in prevalenza donne (78,8%), età media 48 anni, peso corporeo 105,9 kg, BMI 37,6 kg/m².
- **Il 28,8% (n=57)** dei pz in trattamento con sema 25 mg era early responder, con una riduzione del peso corporeo osservata del −13,2% alla settimana 16, rispetto al 2,0% (n=2) con pbo (−12,7%).
- Gli early responder in trattamento con sema 25 mg hanno ottenuto una riduzione del peso del **−21,6%** alla settimana 64, superiore al −11,5% dei responder; entrambi i gruppi hanno raggiunto riduzioni clinicamente rilevanti ≥10% alla settimana 64 (Figura A).
- Il tempo mediano a una riduzione sostenuta del peso corporeo ≥5% è stato di **12,1 settimane** con sema 25 mg — prima del raggiungimento della dose massimale — rispetto a 40,0 settimane con pbo (Figura B).
- Risultati analoghi sono stati osservati per le soglie ≥10%, ≥15% e ≥20% nei gruppi sema 25 mg e pbo.
- Il raggiungimento di tali soglie è stato mantenuto fino al termine dello studio in entrambi i gruppi.

Figura. Perdita di peso progressiva nei responder e negli early responder (A) e tempo al raggiungimento e durata del mantenimento delle soglie di perdita di peso (B)



Pannello A. Progressione della perdita di peso e perdita di peso raggiunta a 64 settimane negli early responder (ER; perdita di peso ≥10% a 16 settimane) e nei responder (R; perdita <10% a 16 settimane). I dati sono media ± SEM. **Pannello B.** Tempo al raggiungimento delle soglie di perdita di peso e mantenimento di ciascuna soglia nell'arco di 64 settimane in tutti i partecipanti randomizzati a sema 25 mg e placebo. La riduzione sostenuta del peso è stata definita come il raggiungimento da parte di un partecipante di una soglia di riduzione del peso a una visita post-basale e il suo mantenimento a tutte le visite successive (±3% del peso corporeo a ciascuna visita; utilizzato per tenere conto delle naturali variazioni di peso tra le visite eventualmente indipendenti dalla riduzione di peso indotta da semaglutide). Dati osservati del periodo in-trial. ER, early responder; R, responder; SEM, errore standard della media.

CONCLUSIONI

- Oltre un quarto dei pz nel gruppo sema 25 mg era early responder e tali pz hanno ottenuto una riduzione del peso del 21,6% entro la settimana 64.
- Sia gli early responder sia i responder a sema 25 mg hanno ottenuto riduzioni del peso corporeo clinicamente rilevanti ≥10% entro il termine dello studio.
- Sema 25 mg ha determinato una riduzione del peso corporeo più rapida rispetto a pbo (ad es. riduzione ≥5% raggiunta alla settimana 12 con sema vs settimana 40 con pbo) e, una volta raggiunte, le soglie sono state mantenute fino al termine dello studio.
- Sono necessari ulteriori studi per comprendere se la risposta precoce predica la risposta finale alla prosecuzione del trattamento con questi farmaci.

Disclosure. Nadia Cerutti presenta questo lavoro per conto di tutti gli autori. Lo studio è sponsorizzato da Novo Nordisk A/S. I dati sono stati presentati al Congresso Europeo sull'Obesità (ECO 2026), Istanbul, Turchia, 12–15 maggio 2026. **Supporto alla stesura:** fornito da Ben McNeill, PhD, di Apollo, OPEN Health Communications, e finanziato da Novo Nordisk A/S, in accordo con le Good Publication Practice (GPP 2022) guidelines. **Conflitti di interesse:** W.T. Garvey: consulente/advisory board per Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Pfizer, Fractyl Health, Zealand, Genentech/Roche, TERNS, Neurocrine, Keros, Gan & Lee, Corcept, MetSera, Graviton Bioscience, AbbVie, Madrigal, Regeneron; site PI di studi multicentrici finanziati da Novo Nordisk, Eli Lilly, Zealand, Genentech/Roche, TERNS, Kailera, Viking. O. Birkhan: dipendente di Novo Nordisk. N. Rathor: dipendente e azionista di Novo Nordisk A/S. C. Shaji: dipendente di Novo Nordisk Global Business Services e azionista di Novo Nordisk A/S. D. Rubino: grant/contratti da Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Pfizer; consulenze per AbbVie, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Cytoki Pharma, Eli Lilly, Neurocrine Biosciences, Nod Thera, Novo Nordisk, Pfizer, Regeneron, Shionogi; azionista AbbVie.