

Terapia medica

Martina Verrienti

*U.O. di Endocrinologia e Malattie del Ricambio
Dipartimento delle Medicine Specialistiche*



Terapia medica nell'obesità: a chi e quando?

- Adulti con BMI >27 e ≤ 40 kg/m² **resistenti al trattamento basato sulle modifiche dello stile di vita** (Il paziente in sovrappeso o obeso può essere definito resistente all'intervento sullo stile di vita se non ha ottenuto un calo ponderale di almeno il 5% del peso iniziale dopo 6 mesi di dieta e attività fisica correttamente prescritti e adottati)
- Con **comorbidità** metaboliche **correlate al peso**: pre-diabete, diabete, malattia metabolica del fegato, dislipidemia, ipertensione



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

Linea guida sulla terapia del sovrappeso e dell'obesità resistenti al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con comorbidità metaboliche



Istituto Superiore di Sanità, 2023

In collaborazione con

- Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI)
- Società Italiana dell'Obesità (SIO)
- Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche (S.I.C.O.B.)
- Società Italiana Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (SIGE)

Obesità: quale trattamento?

Dieta

Attività fisica

TERAPIA MEDICA



Orlistat
Naltrexone/Bupropione
Liraglutide 3.0 mg



Agonista GLP-1R

Chirurgia Bariatrica

Semaglutide 2.4 mg

Tirzepatide

GLP-1 = ormone incretinico

GLP-1 is synthesized and secreted by:

Neurons in hindbrain



L-cells of the gut



GLP-1R is expressed in:

Brain



Lungs



Heart (AV node)



Pancreas



Kidney



GI tract



Muscle



GLP-1R is not expressed in the liver

Obesità

↓ Body weight
↓ Appetite
↑ Satiety

↓ Glucose production
↓ Gastric emptying
↓ Glucagon secretion
↓ Apoptosis

↑ Natriuresis
↑ Diuresis
↑ Insulin secretion & bio-synthesis

Diabete

Orlistat

- **Inibitore selettivo delle lipasi pancreatiche: riduce l'assorbimento dei grassi alimentari da parte del tratto digerente, di circa il 30% con dose piena e del 25% con metà dose, con conseguente aumento della loro escrezione fecale**
- Approvato dall'EMA nel luglio 1998 ed in commercio in due dosaggi (120 mg e 60 mg) da assumere durante i tre pasti (colazione, pranzo e cena)--> **calo del peso e minore weight regain rispetto a placebo**
- **Effetti collaterali GI** dovuti alla presenza di elevate quantità di lipidi nelle feci: flatulenza, deiezioni oleose, urgenza fecale, incontinenza

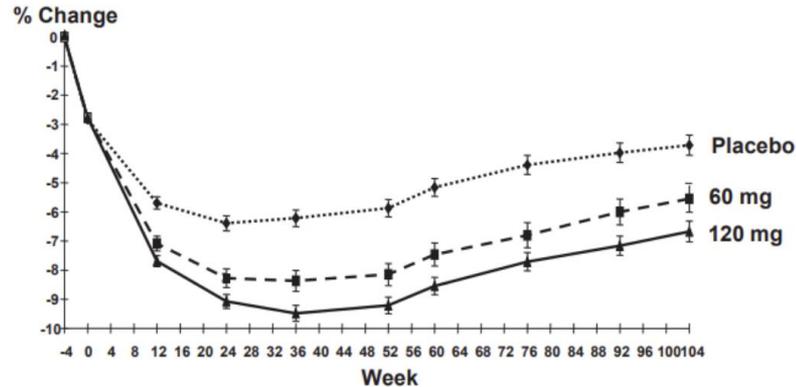
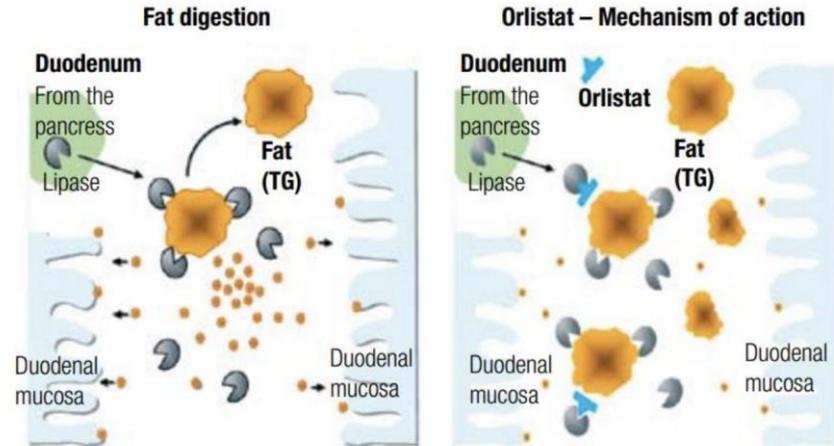


Fig. 1. Two year pooled data comparing Orlistat and 120 and 60 mg three times a day and placebo.



Naltrexone-Bupropione

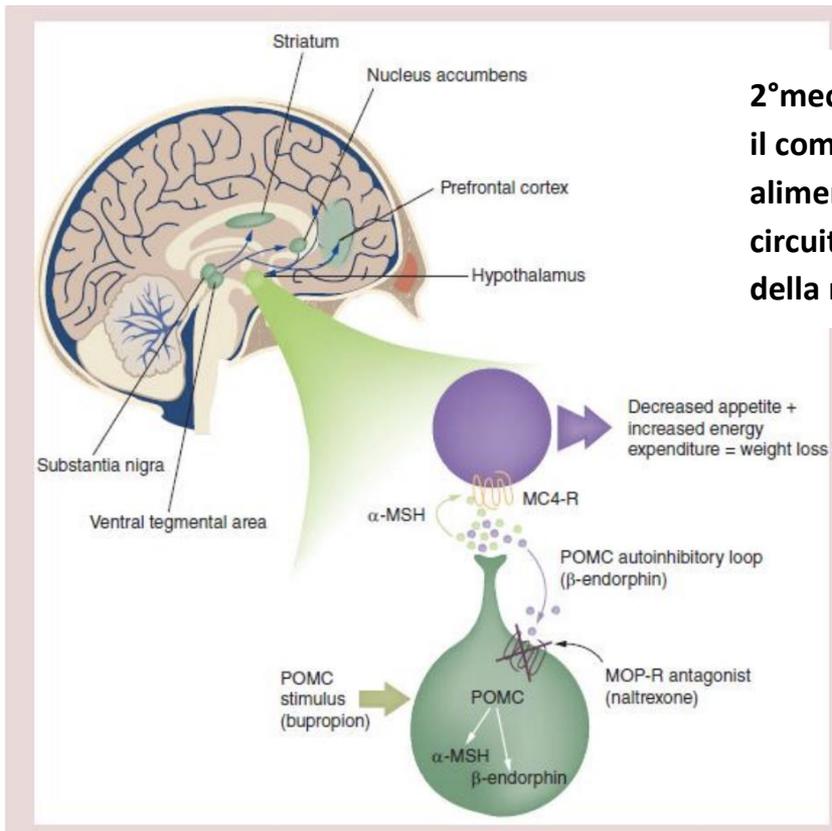
1° meccanismo

Il bupropione stimola i neuroni POMC del nucleo arcuato che rilasciano alfa-MSH

L'alfa-MSH esplica azione anoressizzante legandosi ai recettori MC4-R espressi nel nucleo ipotalamico laterale e nel tessuto adiposo

I neuroni POMC rilasciano simultaneamente beta-endorfina che esercita feedback negativo sui neuroni POMC

Il naltrexone, inibendo i recettori μ -oppiacei, neutralizzerebbe questo meccanismo, permettendo una più protratta stimolazione della via anoressizzante



2° meccanismo: regola il comportamento alimentare agendo sul circuito meso-limbico della ricompensa

Naltrexone-Bupropione

Trial phase	Publication	Subjects	Placebo-subtracted weight loss	Safety
II	Greenway et al ²⁸	n=238 BMI 30–40 kg/m ²	Week 16 (ITT analysis): –3.00%	No SAEs AE: nausea
II	Greenway et al ³¹	n=419 BMI 30–40 kg/m ²	Week 24 (ITT analysis): –4.65% (with bupropion SR 400 mg/day plus naltrexone immediate release 32 mg/day)	One possibly drug-related SAE (atrial fibrillation) AEs: nausea, headache, dizziness
III	Greenway et al ³⁶ COR-I	n=1,742 Uncomplicated BMI 30–45 kg/m ² or BMI 27–45 kg/m ² plus dyslipidemia or hypertension	Duration 56 weeks but only 50.00% of patients completed the study Primary analysis –4.80% (with bupropion 360 mg plus naltrexone SR 32 mg/day)	No SAEs related to investigational drug AEs: nausea, headache, constipation
III	Wadden et al ⁴⁶ COR-BMOD	n=793 Uncomplicated BMI 30–45 kg/m ² or BMI 27–45 kg/m ² plus dyslipidemia or hypertension	Week 56 (ITT analysis) –4.20% (with BMOD plus a combination of naltrexone SR 32 mg/day and bupropion 360 mg/day)	Two possibly drug-related SAEs (cholecystitis) AEs: nausea, constipation, dizziness, dry mouth, tremor, abdominal pain, tinnitus
III	Apovian et al ⁴⁶ COR-II	n=1,496 Uncomplicated BMI 30–45 kg/m ² or BMI 27–45 kg/m ² plus dyslipidemia or hypertension	Week 28 (ITT analysis) –4.60% (with bupropion 360 mg/day plus naltrexone SR 32 mg/day)	2.1% of patients in NB32 group had an SAE, including one episode of seizures and one myocardial infarction AEs: nausea, headache, constipation

Abbreviations: AE, adverse event; BMI, body mass index; BMOD, behavior-modification program; COR-I, Contrave Obesity Research I; COR-II, Contrave Obesity Research II; COR-BMOD, Contrave Obesity Research and Behaviour Modification; ITT, intention to treat; NB32, naltrexone SR 32 mg/day plus bupropion 360 mg/day; SAE, serious adverse event; SR, sustained-release.

Naltrexone-Bupropione

Il paziente:	No	Si
Ha ipertensione non controllata?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha patologie a carattere convulsivo in corso, anamnesi di convulsioni o nota patologia tumorale del SNC?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ha una diagnosi attuale o pregressa di bulimia o anoressia nervosa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È attualmente dipendente da oppiacei cronici o agonisti degli oppiacei?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È attualmente in trattamento per astinenza acuta da alcol, benzodiazepine o oppiacei?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È attualmente in trattamento con bupropione o naltrexone?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Controindicazioni
NON PRESCRIVERE**

Ha un'anamnesi di disturbo bipolare?
È stato in trattamento con IMAO negli ultimi 14 giorni?
Ha grave compromissione della funzione epatica o renale allo stadio finale?

Il paziente ha:	No	Si
Compromissione renale moderata? <i>Se il paziente è diabetico o anziano oppure a rischio per compromissione renale misurare il tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) prima di iniziare la terapia con Mysimba</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Compromissione epatica lieve o moderata?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Iperensione controllata?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angina o storia recente di infarto del miocardio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anamnesi di mania?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ideazione suicidaria o anamnesi di tentativi di suicidio (in particolare negli individui giovani)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depressione?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fattori di rischio di convulsioni (come: anamnesi di trauma cranico, episodi di ipoglicemia in seguito a trattamento per il diabete, co-somministrazione di medicinali che possono abbassare la soglia delle convulsioni, compresi: antipsicotici, antidepressivi, antimalarici, tramadolo, teofillina, steroidi sistemici, chinoloni o antistaminici sedativi)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I pazienti con uno qualsiasi di questi fattori presentano un maggior rischio di reazioni avverse. Il trattamento deve essere iniziato o mantenuto solo dopo una valutazione completa dei possibili benefici e rischi e una revisione del paragrafo 4.4 del RCP.

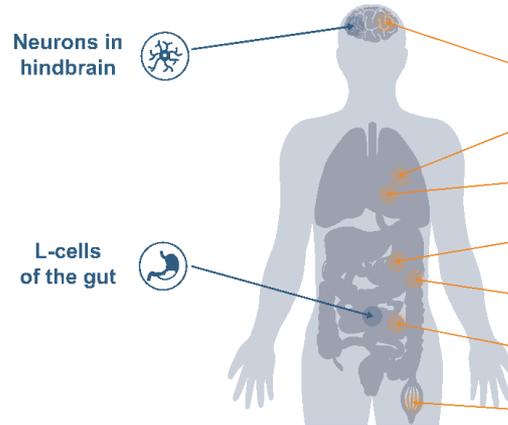
Cos'è il GLP-1



- Glucagon-like Peptide-1
- Peptide di 31 aminoacidi
- Membro della famiglia delle **incretine**
- Secreto principalmente dalle **cellule L intestinali** ma anche dal cervello (**nucleo del tratto solitario**)



GLP-1 is synthesized and secreted by:



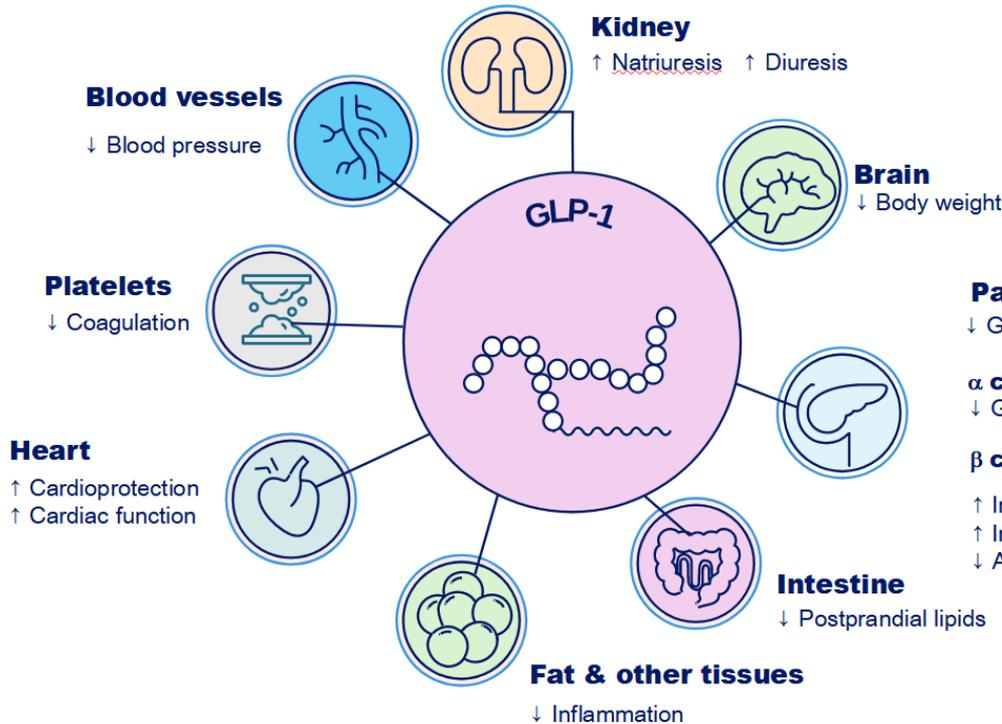
GLP-1R is expressed in:



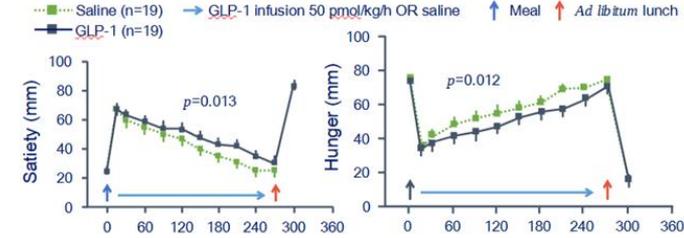
GLP-1R is not expressed in the liver



Effetti del GLP-1



GLP-1 increases satiety and reduces hunger in normal weight subjects



1. Drucker DD. Cell Metab 2016;24:15–30;
2. Ryan D & Acosta A. Obesity 2015;23:1119–29;
3. Nauck MA et al. Am J Physiol 1997;273:E981–8.

Liraglutide 3 mg

FDA approval nel 2015

Primo agonista GLP-1R approvato e commercializzato in Italia per il trattamento dell'obesità o del sovrappeso in pazienti con:

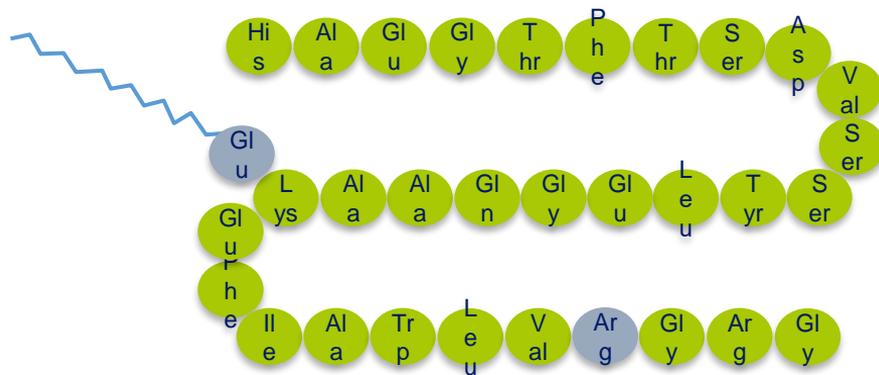
- ☐ **BMI ≥ 30 kg/m² oppure**
- ☐ **BMI ≥ 27 kg/m² + altri fattori di rischio o altre patologie correlate all'obesità**

Somministrazione sottocutanea giornaliera

POSOLOGIA

- ☐ Prima settimana: 0.6 mg/die sottocute
- ☐ Seconda settimana: 1.2 mg/die sottocute
- ☐ Terza settimana: 1.8 mg/die sottocute
- ☐ Quarta settimana: 2.4 mg/die sottocute
- ☐ **Quinta settimana: 3.0 mg/die sottocute**

C-16 fatty acid (palmitoyl)



emivita di 13 ore

Liraglutide 3 mg

Phase 3a

SCALE Obesity and Prediabetes (1839)¹

Weight management and delayed onset of diabetes

Liraglutide 3.0 mg n=2487

Placebo n=1244

SCALE Diabetes (1922)²

Weight management in type 2 diabetes

Liraglutide 3.0 mg n=423

Liraglutide 1.8 mg n=211

Placebo n=212

SCALE Maintenance (1923)³

Prevention of weight regain

Liraglutide 3.0 mg n=212

Placebo n=210

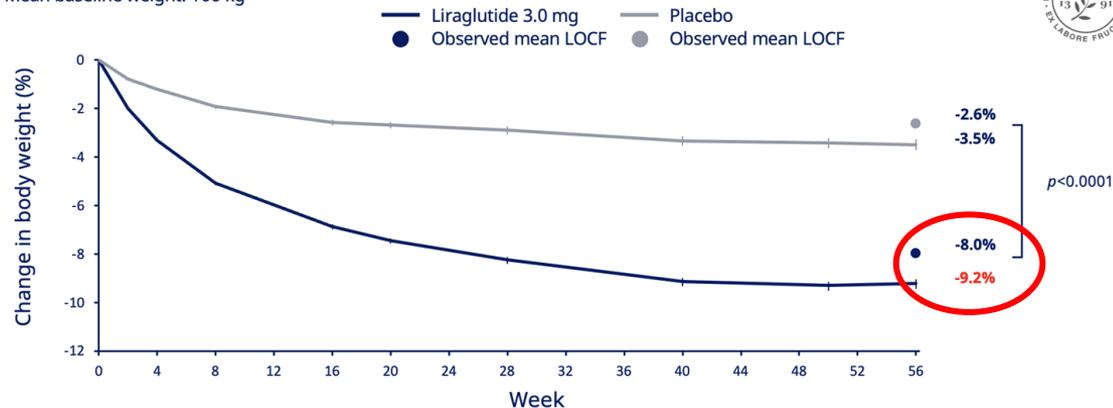
SCALE Sleep Apnoea (3970)⁴

Effect of liraglutide in subjects with obesity and moderate to severe OSA

Liraglutide 3.0 mg n=180

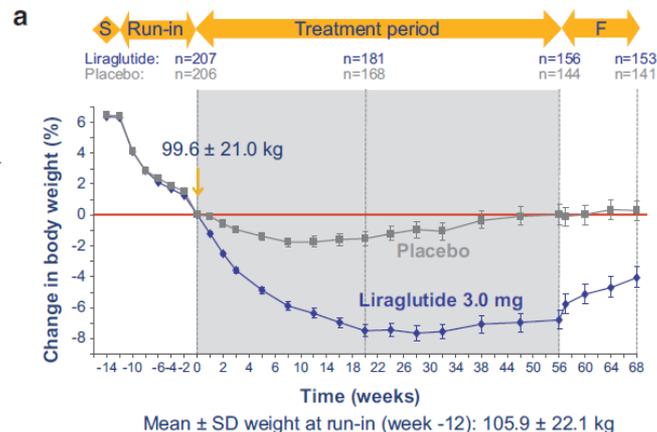
Placebo n=179

Mean baseline weight: 106 kg



FAS, fasting visit data only. Line graphs are observed means (±SE). Statistical analysis is ANCOVA.
FAS, full analysis set; LOCF, last observation carried forward; SE, standard error

Pi-Sunyer et al. Diabetologia 2014;57(Suppl. 1): Abstract 73-OR

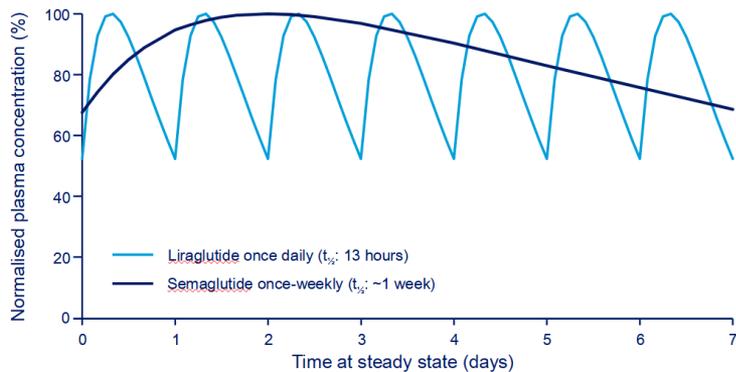


Semaglutide 2,4 mg

94% omologia con GLP-1 umano

Emivita ~1 settimana

Già utilizzato nel DM



COOH

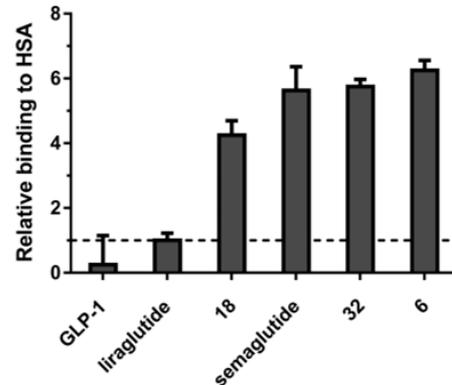
↑

Acetylation at position 26 with C18 fatty di-acid provides strong binding to albumin

Amino acid substitution at position 8
(Ala to Aib) protects against DPP-4 cleavage



Amino acid substitution at position 34
(Lys to Arg) enables site-specific C18 fatty acid binding at position 26



- ↑ albumin affinity
- full stability against metabolic degradation

Semaglutide 2,4 mg

✓ Approvazione FDA ed EMA (2021)

✓ Approvazione AIFA e commercializzato in  Italia dal 01/07/2024

Secondo agonista GLP-1R approvato e commercializzato in Italia per il trattamento dell'obesità o del sovrappeso in pazienti con:

- ❑ **BMI \geq 30 kg/m² oppure**
- ❑ **BMI \geq 27 kg/m² + altri fattori di rischio o altre patologie correlate all'obesità**

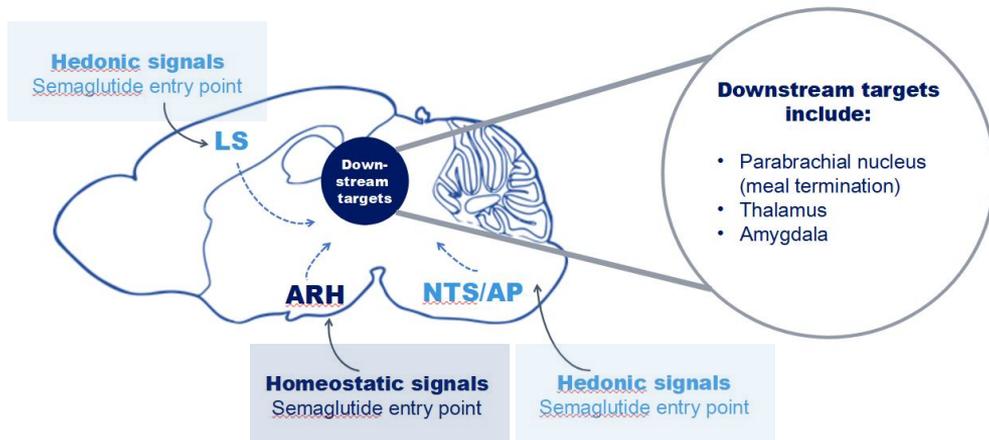
Somministrazione sottocutanea monosettimanale

POSOLOGIA

- ❑ Settimane 1-4: 0,25 mg/settimana
- ❑ Settimane 5-8 : 0,5 mg/settimana
- ❑ Settimane 9-12 : 1,0 mg/settimana
- ❑ Settimane 13-16: 1,7 mg/settimana
- ❑ **Settimana >16: 2,4 mg/settimana**

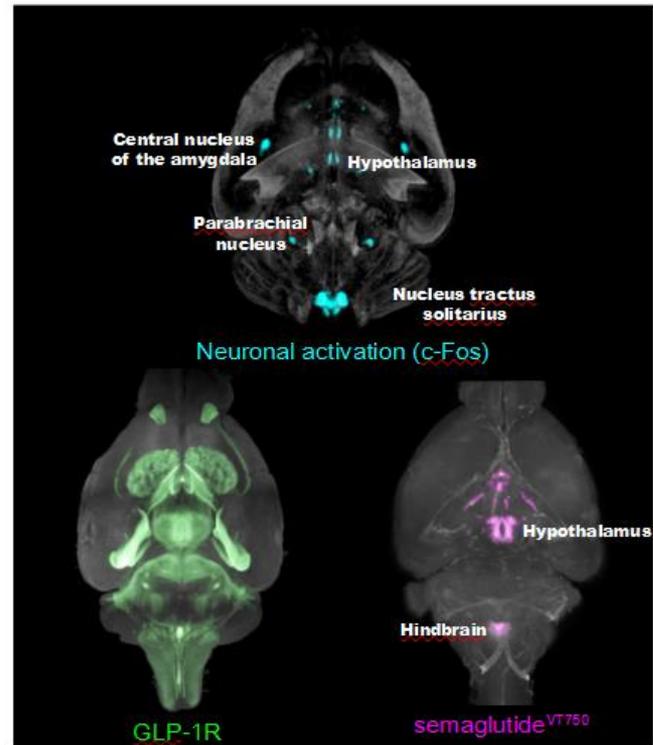
Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways

Sanaz Gabery,¹ Casper G. Salinas,¹ Sarah J. Paulsen,¹ Jonas Ahnfelt-Rønne,¹ Tomas Alantalo,¹ Arian



AP, area postrema; ARH, arcuate nucleus; LS, lateral septal nucleus; NTS, nucleus of the solitary tract; Modified from Campos et al. *Cell metabolism* 2016;23(5):811-820

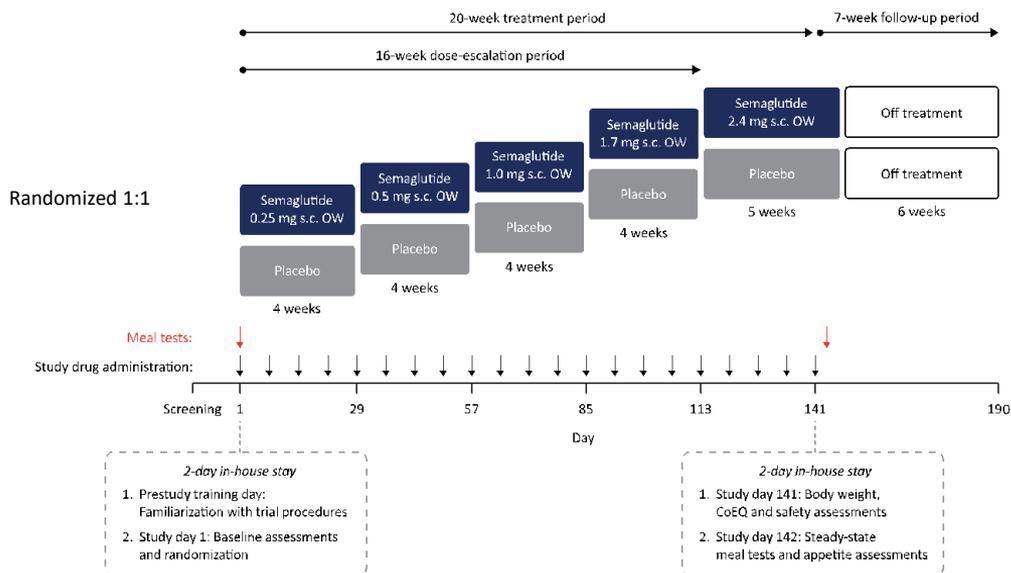
- **Azione diretta sulle aree coinvolte nei segnali edonici (REWARD):** nucleo del tratto solitario, area postrema, nuclei dei setti laterali
- **Azione indiretta** in regioni associate al **controllo dell'intake di cibo**



Gabery, et. al., *JCI Insight*. 2020;5(6):e133429. doi.org/10.1172/jci.insight.133429

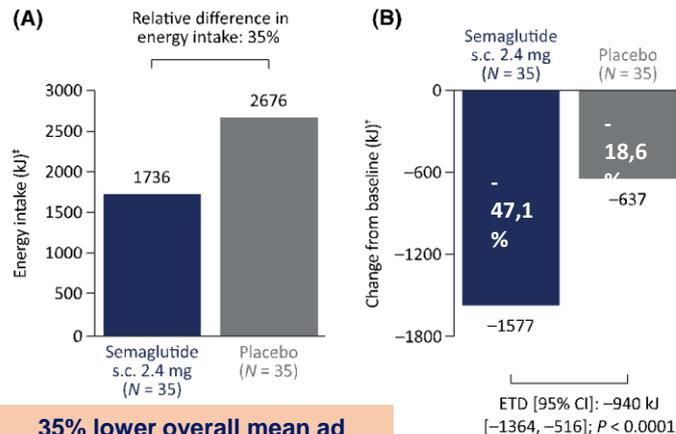
Semaglutide 2.4mg

- Studio di FASE 1 su 72 pazienti adulti con BMI ≥ 30 kg/m²
- Studio monocentrico, randomizzato in doppio cieco caso-controllo

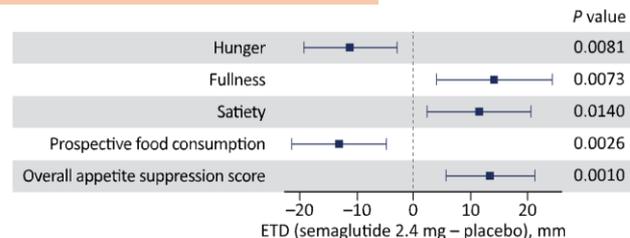


No structured dietary and exercise intervention

EI: 791KC → 415 KC



35% lower overall mean ad libitum energy intake (p<0.01)

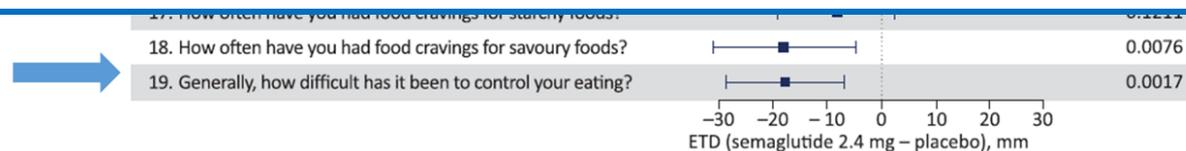


Control of eating and food craving at w20 (Control of Eating Questionnaire CoEQ)



Negli adulti con BMI > 30 kg/m² semaglutide 2.4 mg/settimana:

- riduce l'**appetito** post-prandiale
- migliora il controllo della **fame** e l'introito energetico
- riduce il **desiderio** e il "craving" per cibi dolci e salati
- aumenta il senso di **sazietà** e ripienezza vs. placebo
- **riduce il peso corporeo**

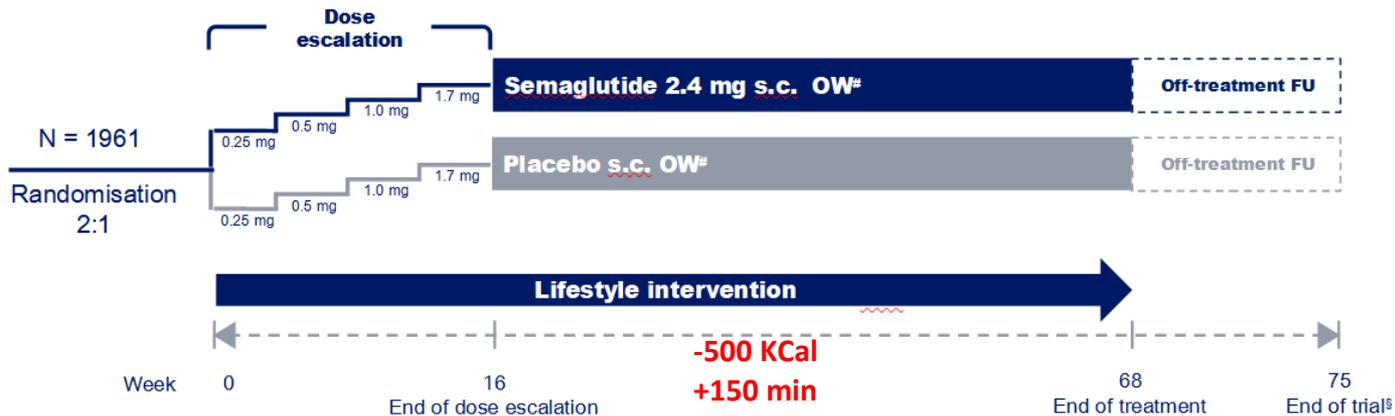


STEP 1:

Studio Randomizzato, doppio cieco, multicentrico, Semaglutide settimanale vs. Placebo

1961 Pz con sovrappeso o obesità

- M o F ≥ 18 anni
- BMI: ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m²
- + ≥ 1 comorbidità
- Peso stabile da ≥ 90 days
- No DM



Obiettivi

- Effetto di semaglutide 2.4 mg vs placebo su peso corporeo, rischio CV, metabolism glucidico, qualità di vita, ecc...
- SICUREZZA e TOLLERABILITA' di semaglutide 2.4 mg vs placebo

Endpoint primario

- % perdita di peso
- 5% responders

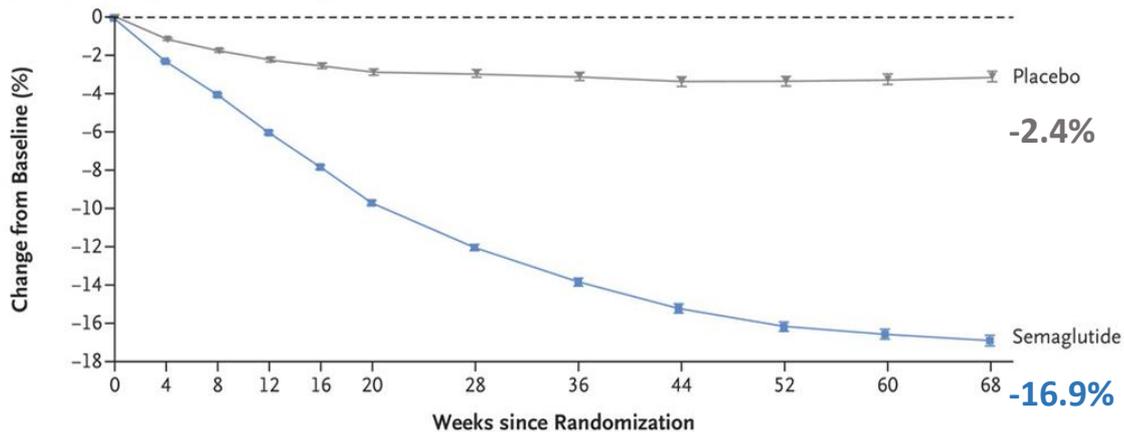
Endpoints secondari

- 10% e 15% responders
- CV, PAS, QoL

STEP 1:

Studio Randomizzato, doppio cieco, multicentrico, Semaglutide settimanale vs. Placebo

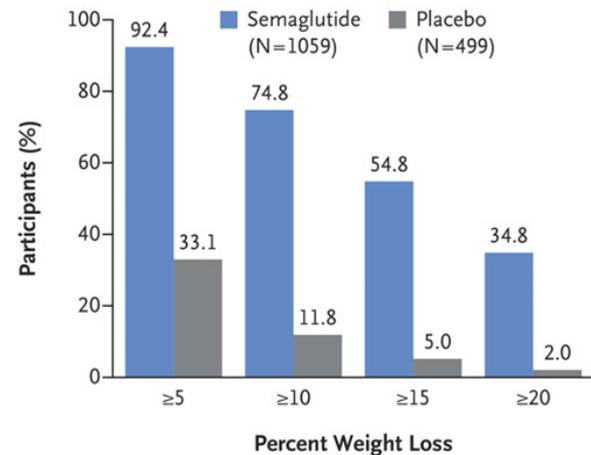
B Body Weight Change from Baseline by Week, Observed On-Treatment Data



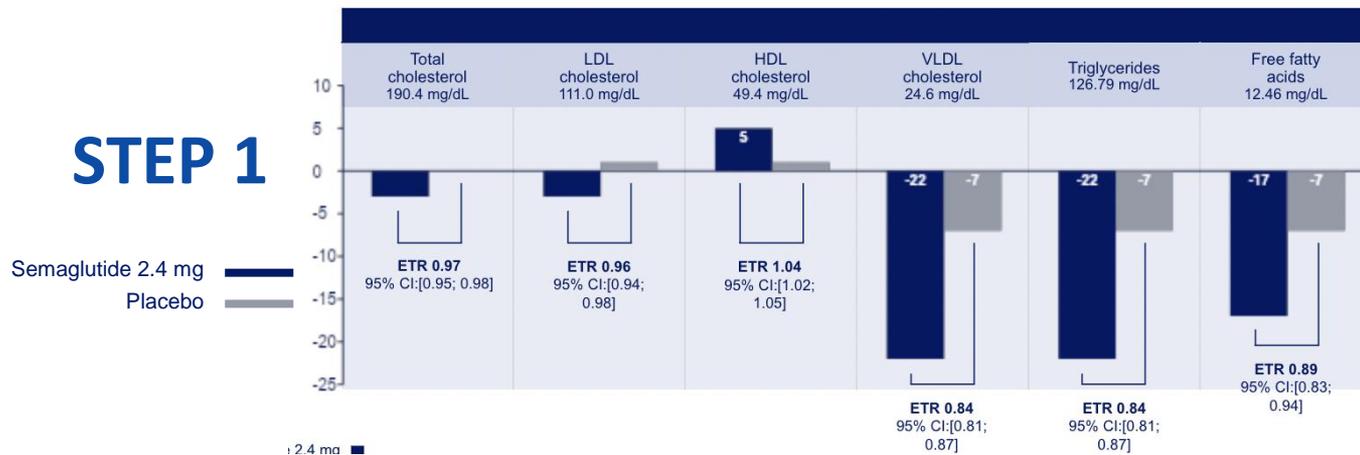
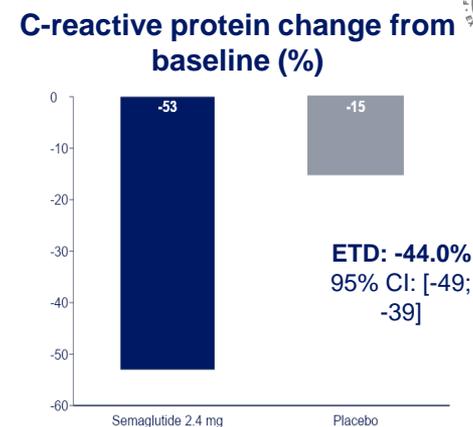
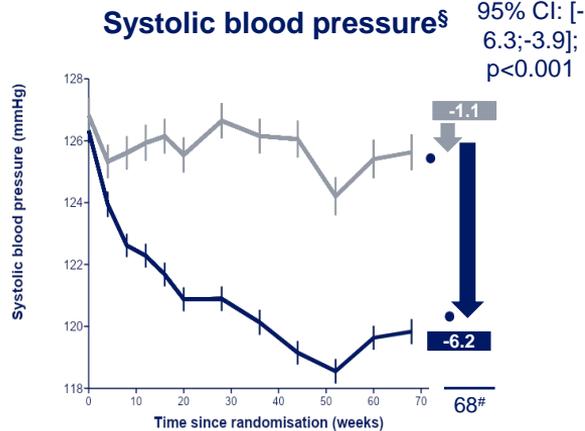
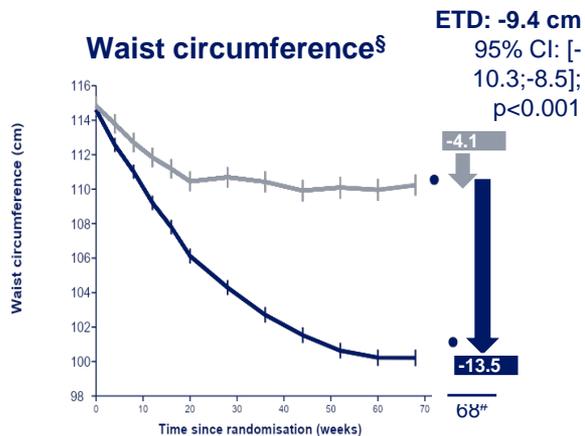
No. at Risk

Placebo	655	647	637	613	607	593	576	555	529	520	514	499
Semaglutide	1306	1283	1259	1225	1206	1193	1176	1166	1135	1115	1100	1059

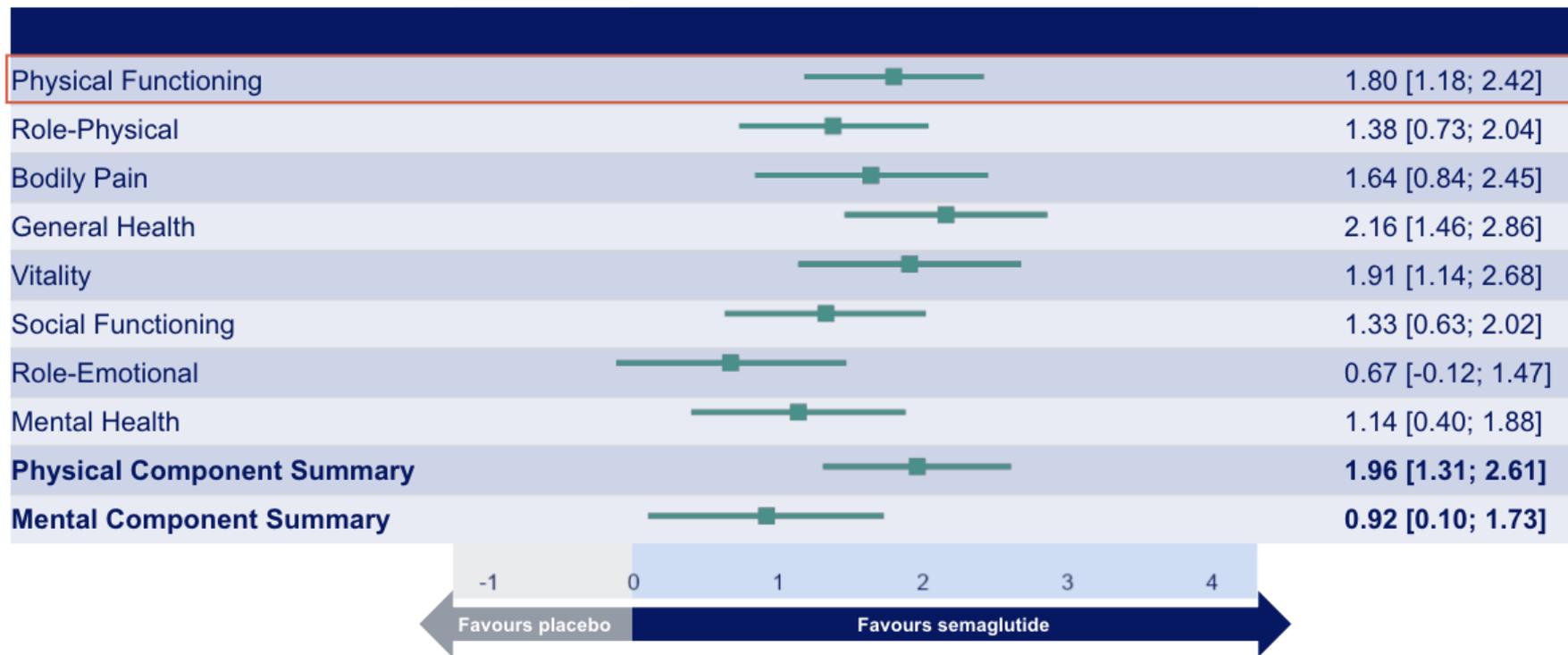
D On-Treatment Data at Wk 68



**Superiorità di semaglutide
2.4 mg/settimana vs. placebo**



STEP 1: Changes in SF-36 profile



All data are from the full analysis set. Data for the in-trial period and treatment policy estimand. SF-36 scores are norm scores (NBS). NBS are scores transformed to a scale where the 2009 US general population has a mean of 50 and a standard deviation of 10.

CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference; SF-36, Short Form 36-item Health Survey.

Rubino et al. Presented at the European Congress of Obesity (ECO 2021) virtual meeting, May 10-13, 2021.

STEP 4:

Semaglutide vs. placebo nel mantenimento della perdita di peso

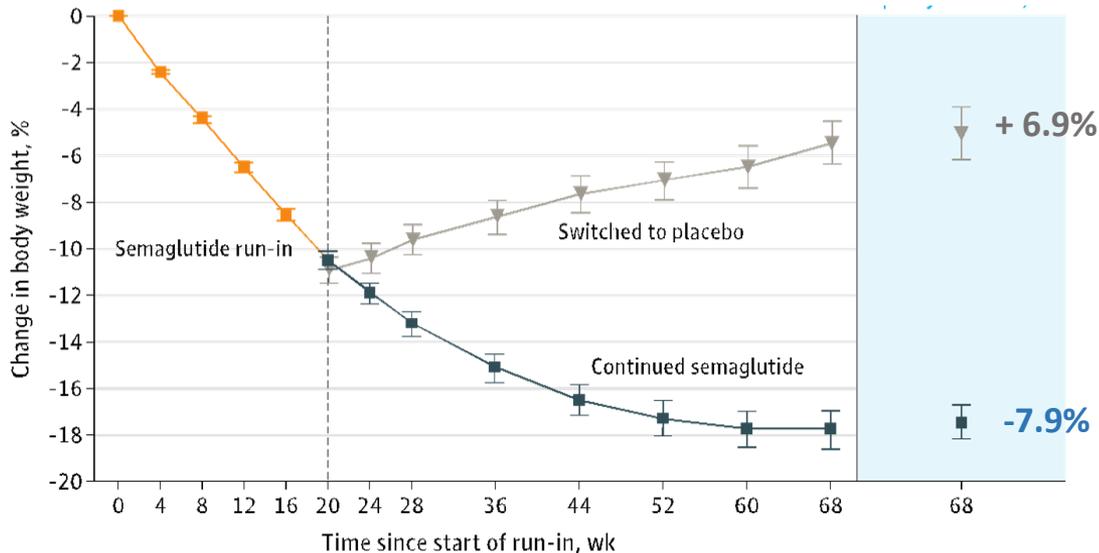
902 Pz con sovrappeso o obesità

- M o F ≥ 18 anni
- BMI: ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m²
- + ≥ 1 comorbidità
- Peso stabile da ≥ 90 days
- No DM



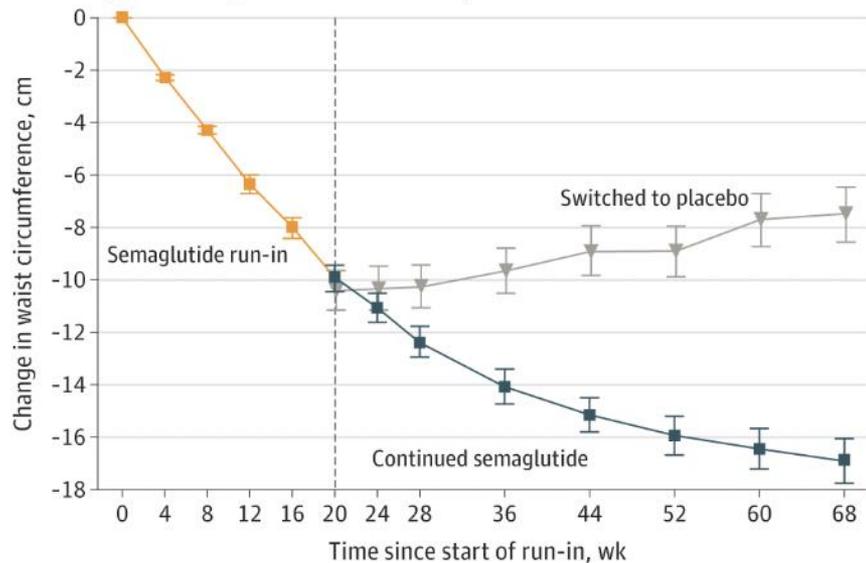
Superiorità di semaglutide 2.4 mg/settimana vs. placebo

% change in body weight from randomization to week 68

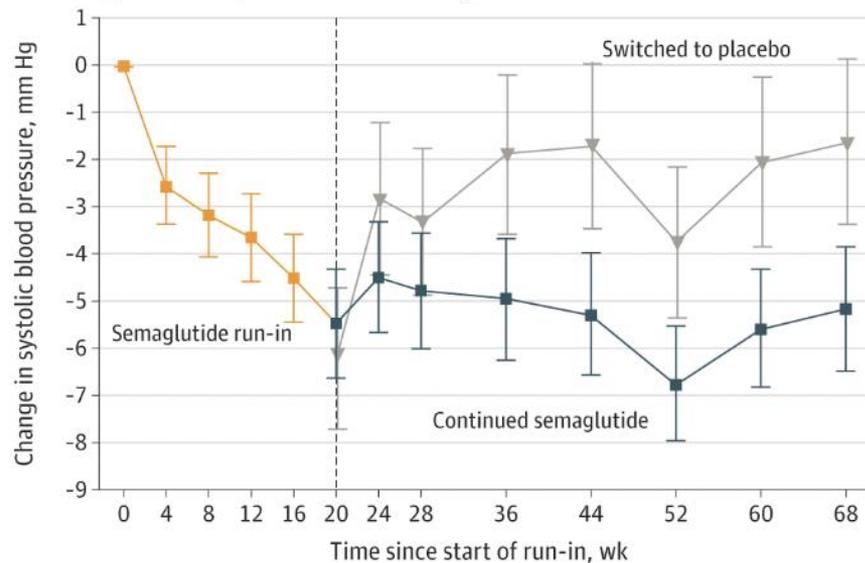


STEP 4

A Mean change in waist circumference during the entire trial (weeks 0-68; observed in-trial data)



B Mean change in systolic blood pressure during the entire trial (weeks 0-68; observed in-trial data)

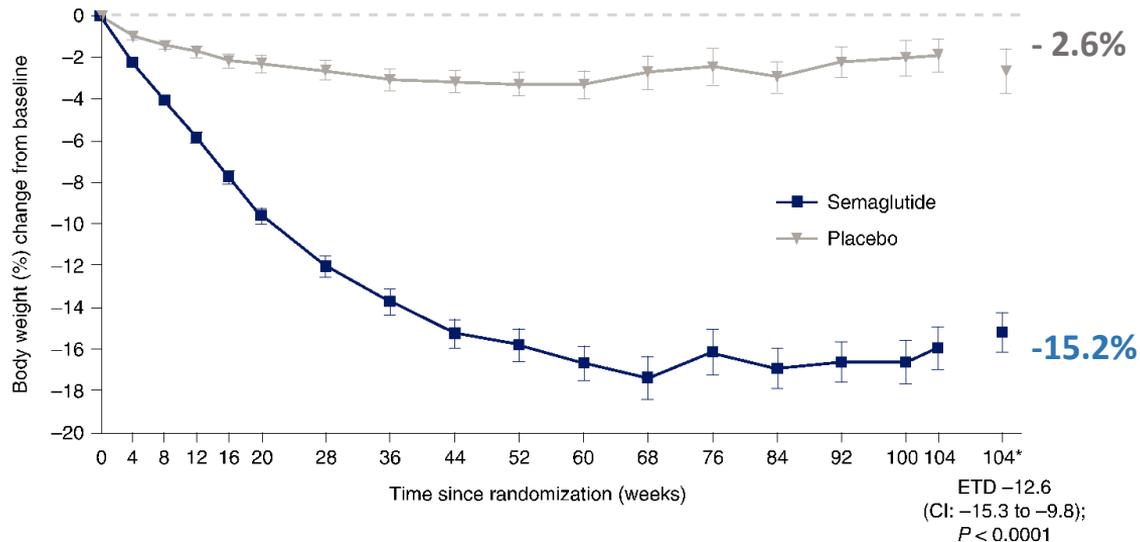


STEP 5:

Semaglutide 2.4 mg vs. placebo: 2 anni di terapia

304 Pz con sovrappeso o obesità, no DM

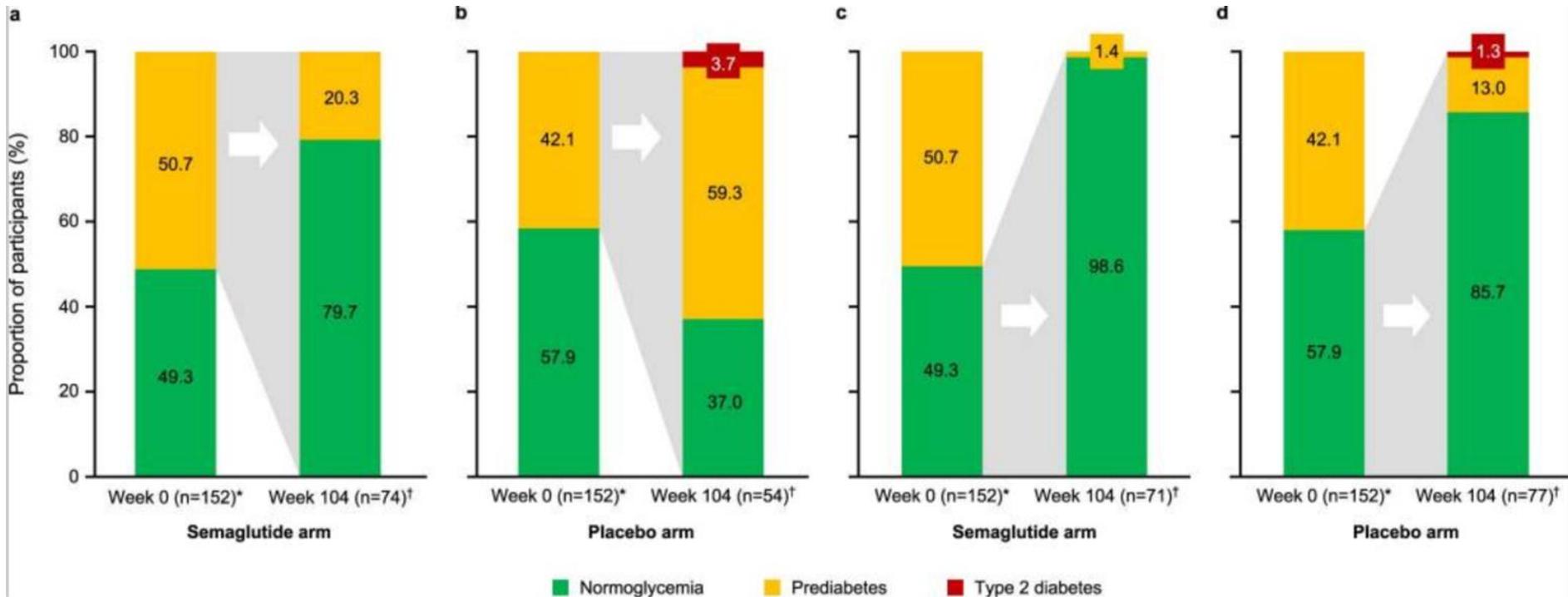
% change in body weight from baseline to week 104



	Sema	Placebo
≥ 5% weight loss	77.1%	34.4%
≥ 10% weight loss	61.8%	13.3%
≥ 15% weight loss	52.1%	7.0%
≥ 20% weight loss	36%	2.3%

No additional weight loss between weeks 52-104

STEP 5:

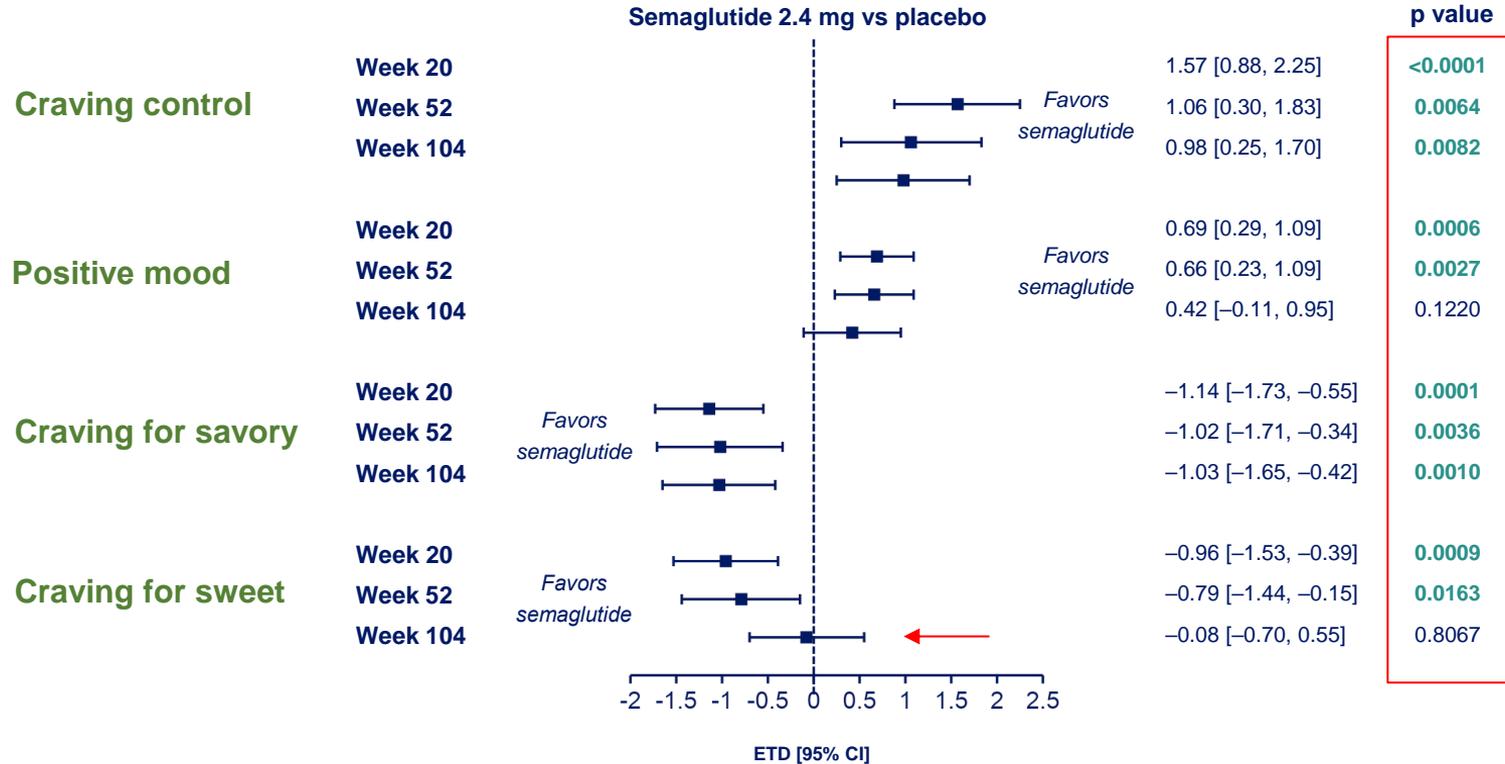


STEP 5: CoEQ score dopo 2 anni

The CoEQ is designed to assess the **intensity and type of food cravings**, as well as subjective sensations of **appetite and mood**



74 pz

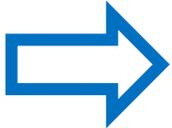


Semaglutide 2.4mg vs. altri farmaci

Garvey et al. JCEM 2022

Table 1. Efficacy of obesity medications in randomized clinical trials

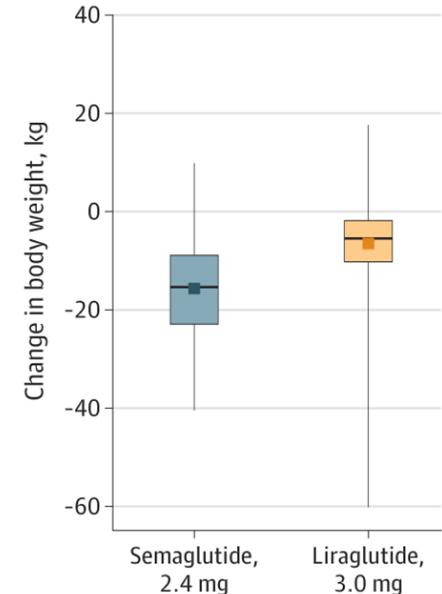
Drug	% Weight loss		% with ≥ 10%		% with ≥ 15%		% with ≥ 20%	
	Drug	Placebo	Drug	Placebo	Drug	Placebo	Drug	Placebo
Orlistat (ref 25)								
XENDOS 1 year	10.6	6.2	41	20.8				
XENDOS 4 year	5.8	3.0	26.2	15.6				
Phentermine/topiramate ER ^a (26-28)								
EQUIP	10.9	1.6	47.2	7.4	32.3	3.4		
CONQUER	9.8	1.2	37.0	7.0				
SEQUEL 2 yr	9.3	1.8	50.3	11.5	24.2	6.6	9.2	2.2
Naltrexone ER/bupropion ER (29-31)								
COR-I	6.1	1.3	25.0	7.0	12	2		
COR-II	6.4	1.2	28.3	5.7	13.5	2.4		
COR-BMOD	9.3	5.1	41.5	20.2	29.1	10.9		
Liraglutide 3 mg (32-34)								
SCALE Maintenance	6.7	0.1	26.1	6.3	11.0	3.1		
SCALE Ob & PreDM 1 year	9.2	3.5	33.1	10.6	14.4	3.5		
SCALE Ob & PreDM 3 year	7.1	2.7	24.8	9.9	11.0	3.1		
Semaglutide 2.4 mg (22-24,35,36)								
STEP 1	14.8	2.4	69.1	12.0	50.5	4.9	32.0	1.7
STEP 3	16.0	5.7	75.3	27.0	55.8	13.2	35.7	3.7
STEP 4	17.4	5.0	79.0	20.4	63.7	9.2	39.6	4.8
STEP 5 2 year	15.2	2.6	61.6	13.3	52.1	7.0	36.1	2.8
STEP 8	15.8	1.9	70.9	15.4	55.6	6.4	38.5	2.6



Sema vs Lira : STEP-8 trial

	<u>Semaglutide 2.4 mg</u>	<u>Liraglutide 3 mg</u>
Serie di analisi completa (N)	126	127
Peso corporeo		
Basale (kg)	102,5	103,7
Variazione (%) dal basale ^{1, 2}	-15,8	-6,4
Differenza (%) rispetto a liraglutide ¹ [95% CI]	-9,4 [-12,0;-6,8]*	-
Variazione (kg) dal basale	-15,3	-6,8
Differenza (kg) rispetto a liraglutide ¹ [95% CI]	-8,5 [-11,2;-5,7]	-
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 10\%$ ³	69,4*	27,2
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 15\%$ ³	54,0*	13,4
Pazienti (%) che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 20\%$ ³	37,4*	7,0

* $p < 0,005$ (bilaterale, non corretto) per la superiorità.



Il trattamento con semaglutide ha comportato una riduzione del peso corporeo superiore e clinicamente significativa rispetto a liraglutide

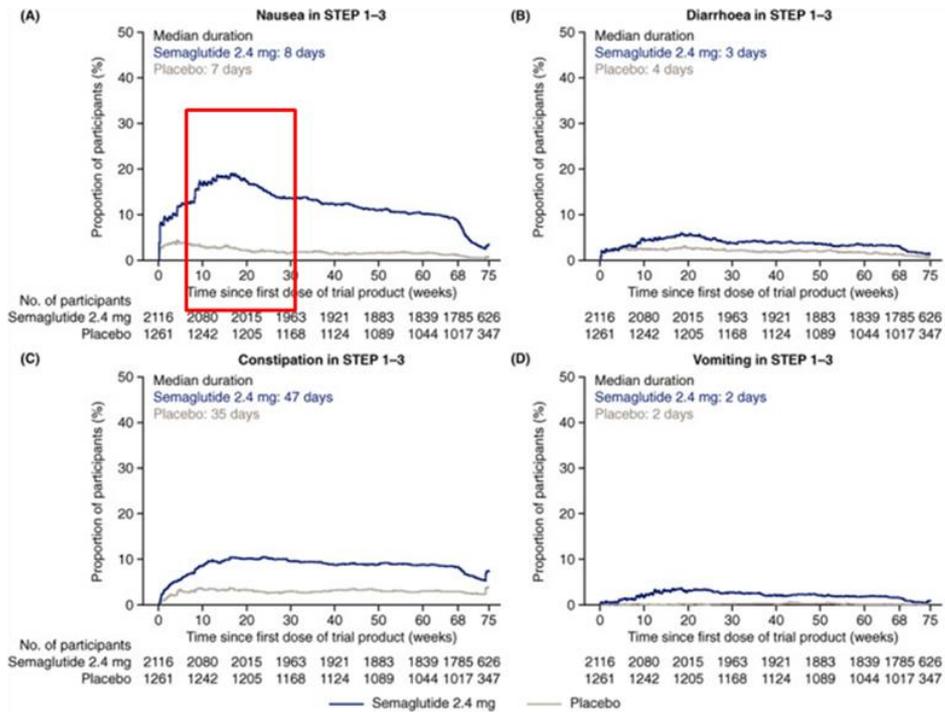
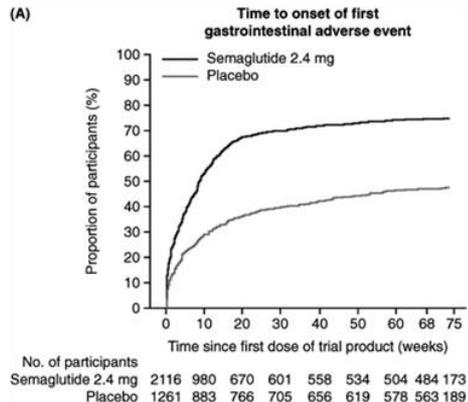
STEP 5: Profilo di sicurezza



Adverse events within safety focus areas	Semaglutide 2.4 mg (N=152)		Placebo (N=152)	
	N	%	N	%
Gastrointestinal disorders	125	82.2	82	53.9
Gallbladder-related disorders	4	2.6	2	1.3
Hepatic disorders	3	2.0	3	2.0
Acute pancreatitis	0		0	
Cardiovascular disorders*	17	11.2	30	19.7
Allergic reactions	23	15.1	8	5.3
Injection site reactions	10	6.6	15	9.9
Malignant neoplasms*	2	1.3	4	2.6
Psychiatric disorders	26	17.1	25	16.4
Acute renal failure	0		0	
Hypoglycaemia	4	2.6	0	
Rare events	0		1	0.7
Overdose	0		1	0.7

STEP 1-3 pooled analysis

- Most GI AEs with semaglutide were non-serious (99.5% of AEs), mild-to-moderate (98.1%), transient and during/shortly after dose escalation
- nausea (43.9% vs. 16.1%)
- diarrhoea (29.7% vs. 15.9%)
- vomiting (24.5% vs. 6.3%)
- constipation (24.2% vs. 11.1%)
- 4.3% discontinued treatment for GI AEs



Gestione degli AE: practical tips

Perspective

Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus

Juan J. Gorgojo-Martínez ^{1,†}, Pedro Mezquita-Raya ^{2,†}, Juana Carretero-Gómez ³, Almudena Castro ⁴, ...

1. Eating habits



2. Food composition



3. Lifestyle



- Dose escalation lenta (protrarre la terapia a bassi dosaggi o ridurre il dosaggio)
- Frazionare i pasti, mangiare lentamente con piccole porzioni, solo se si ha fame (evitando di «saltare» i pasti) e fermarsi quando si è sazi
- Bere lontano dai pasti, a piccoli sorsi
- Evitare i pasti prima di coricarsi
- Evitare cibi speziati, condimenti dolci e grassi

Gestione degli AE: practical tips

Perspective

Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Gp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus

Juan J. Gorgojo-Martínez ^{1,†}, Pedro Mezquita-Raya ^{2,†}, Juana Carretero-Gómez ³, Almudena Castro ⁴, ...

Nausea

- Eat crackers, apples, mint, ginger-based drinks 30 min after GLP-1 RA
- Avoid strong smells

Vomiting

- Generous hydration
- More frequent meals, in smaller amounts

Diarrhoea

- Generous hydration (water, lemon, bicarbonate)
- No sport drinks
- No high fibre content foods (gradually restore them upon improvement)
- Yes: chicken, bread, rice, cereals, ripe peeled fruit, baked fruit
- No: dairy products, laxatives, coffee, alcohol, soft drinks, very cold/hot foods, products with "artificial sweeteners"

Constipation

- Enough fiber in diet
- Increase physical activity
- Healthy, balanced diet
- Generous hydration (water, sugar-free liquids)

In case of severe/persistent nausea/vomiting, no drinks during meals, rather 30-60 minutes before and/or after

30-60 minutes lunch time 30-60 minutes

Should any GI AE be severe/persistent in spite of following all guidelines, contact HCP as soon as possible

Semaglutide 2.4 mg negli adolescenti (STEP TEENS)



Adolescenti (≥ 12 anni)

Wegovy è indicato in aggiunta a una dieta ipocalorica e a un aumento dell'attività fisica per la gestione del peso, in adolescenti dall'età di 12 anni in poi con:

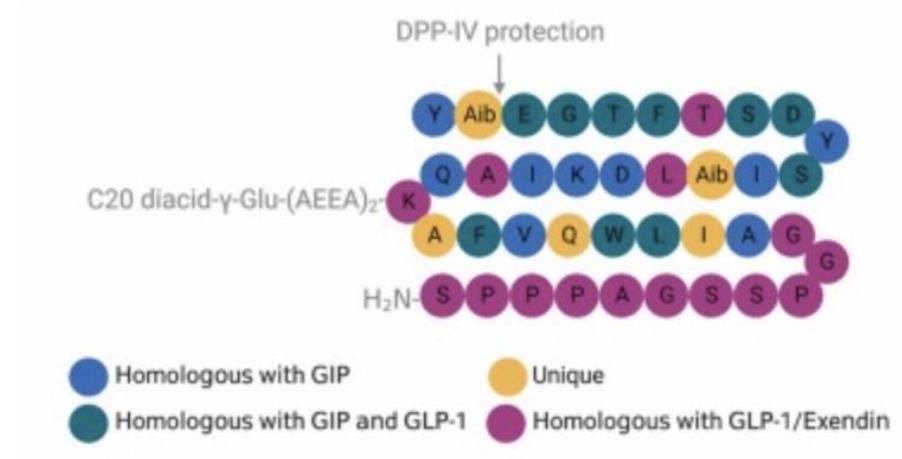
- obesità* e
- peso corporeo superiore a 60 kg.

Il trattamento con Wegovy deve essere interrotto e rivalutato se i pazienti adolescenti non hanno perso almeno il 5% del loro IMC dopo 12 settimane alla dose di 2,4 mg o alla dose massima tollerata.

* Obesità (IMC $\geq 95^{\circ}$ percentile) come definita dalla tabella di crescita in base al sesso e all'età (CDC.gov) (vedere Tabella 1).

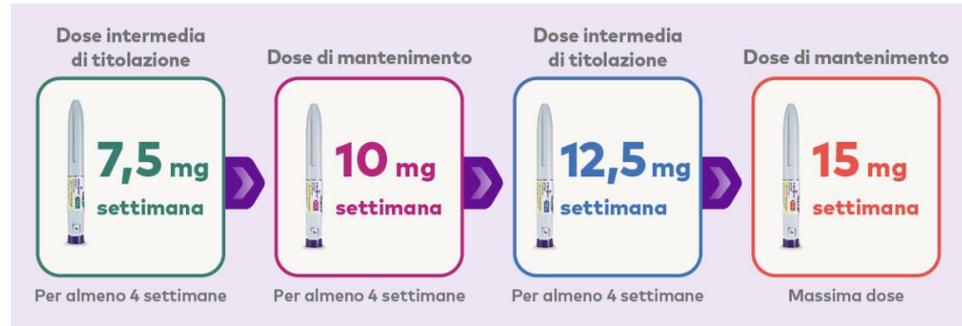
Tirzepatide

- ✓ Approvazione FDA (2023)
- ✓ Approvazione AIFA e commercializzato in Italia dal 07/10/2024
- ✓ Adulti con obesità (BMI ≥ 30 kg/m²) o sovrappeso (BMI ≥ 27 kg/m²) + ≥ 1 comorbidità associata al peso (ipertensione, dislipidemia, OSAS, CVD, prediabete o DMT2) in associazione a dieta ipocalorica e attività fisica



- Molecola ottenuta a partire dal GIP nativo, con attività agonista sui recettori sia del GIP che del GLP-1
- Affinità di Tirze per recettore del GIP = Affinità di GIP nativo
- Affinità Tirze per recettore del GLP-1 < 5 volte Affinità di GLP-1 nativo

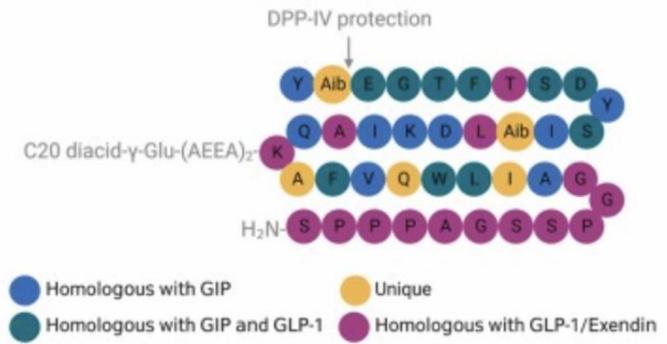
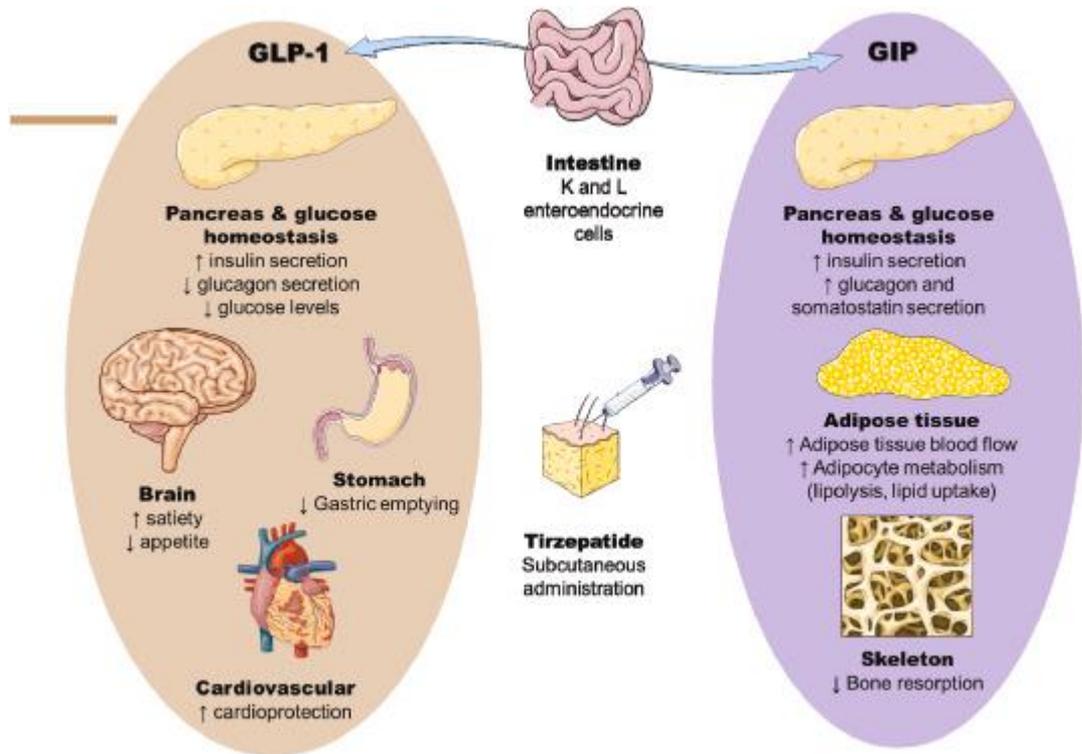
Tirzepatide



Somministrazione sottocutanea monosettimanale

Le dosi di mantenimento raccomandate sono **5 mg, 10 mg e 15 mg**

Tirzepatide: a dual GIP & GLP-1 receptor agonist



Tessuto adiposo bianco sottocutaneo
 ↑ Sensibilità all'insulina
 ↑ Capacità di uptake lipidico dal flusso ematico
 ↑ Flusso ematico
 ↑ Capacità di accumulo
 ↓ Infiltrazione di cellule immunitarie pro-infiammatorie

Tirzepatide: Effect of Once-Weekly Tirzepatide, as Compared with Placebo, on Body Weight (SURMOUNT-1)

2022 **SURMOUNT-1 TRIAL** **M**

Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity

Phase 3 double-blind, randomized, controlled trial

 **Objective:** To assess the efficacy and safety of tirzepatide, a novel glucose-dependent insulinotropic polypeptide and GLP-1 agonist, in treatment of obesity

2539 Adults with a body-mass index (BMI) of 30 or more, or 27 or more and at least one weight-related complication, excluding diabetes

tirzepatide (5 mg, 10 mg, or 15 mg) (N=1896) **VS** Placebo (N=643)

PRIMARY OUTCOME

-20.9 percentage change in body weight (15mg dose) % **-3.1**
P<0.001

91 weight reduction of at least 5% (15mg dose) **35**
P<0.001

Tirzepatide showed benefit across all dosages when compared to placebo

SECONDARY OUTCOME

6.2 Adverse events caused treatment discontinuation (15mg dose) % **2.6**

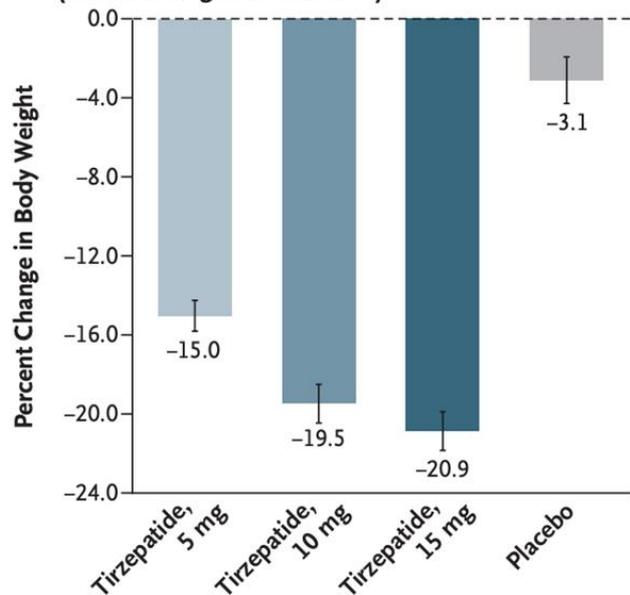
Conclusion: In this 72-week trial in participants with obesity, 5 mg, 10 mg, or 15 mg of tirzepatide once weekly provided substantial and sustained reductions in body weight.

Ania M. Jastreboff, et al. NEJM, 2022; 387:205-216 **M Visualmed**

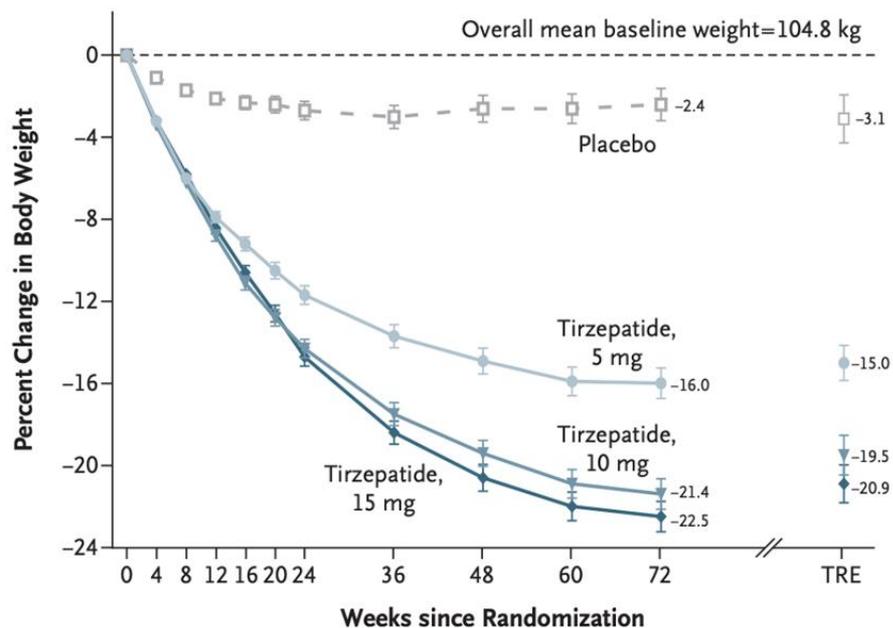
Tirzepatide: Effect of Once-Weekly Tirzepatide, as Compared with Placebo, on Body Weight (SURMOUNT-1)

■ Tirzepatide, 5 mg ■ Tirzepatide, 10 mg ■ Tirzepatide, 15 mg ■ Placebo

A Overall Percent Change in Body Weight from Baseline (treatment-regimen estimand)

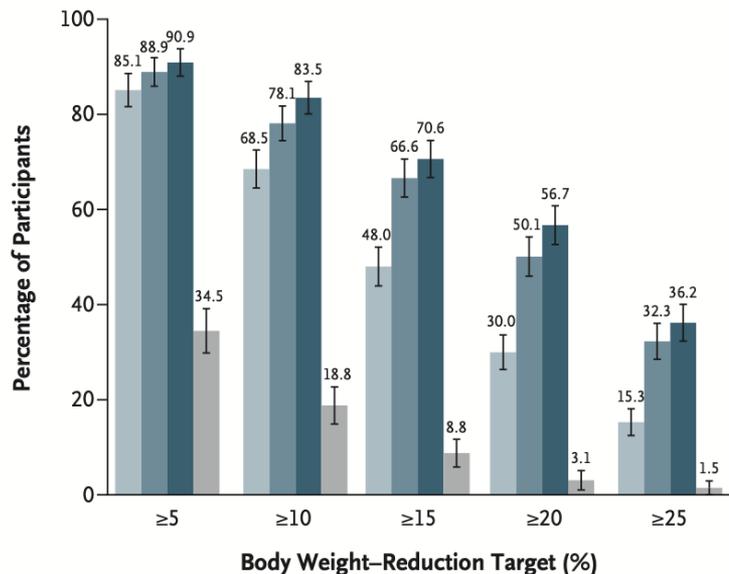


B Percent Change in Body Weight by Week (efficacy estimand)



Tirzepatide: Effect of Once-Weekly Tirzepatide, as Compared with Placebo, on Body Weight (SURMOUNT-1)

C Participants Who Met Weight-Reduction Targets (treatment-regimen estimand)



	Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg	Placebo
Popolazione miTT (n)	630	636	630	643
Circonferenza vita (cm)				
Basale	113.2	114.9	114.4	114.0
Variatione dal baseline	-14.6	-19.4	-19.9	-3.4
Differenza dal placebo [95% IC]	-11.2	-16.0	-16.5	-

Table 3. Key Secondary and Additional Secondary End Points for Pooled Tirzepatide Dose Groups (Treatment-Regimen Estimand).*

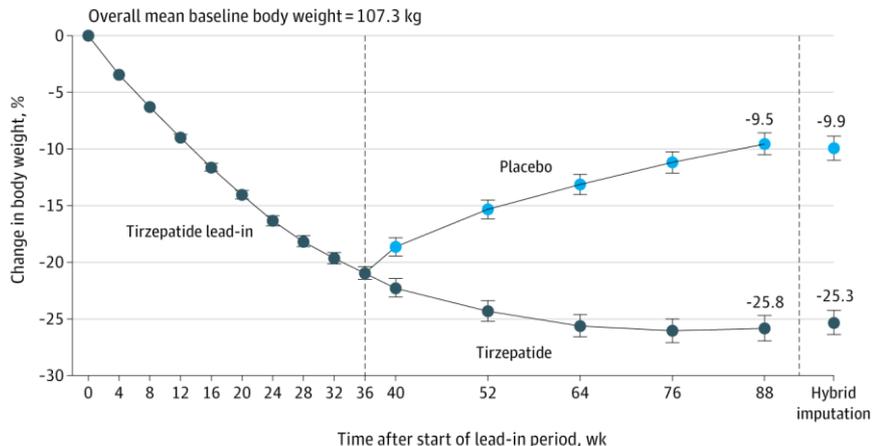
End Points	Pooled Tirzepatide Groups [†]	Placebo (N = 643)	Estimated Treatment Difference from Placebo (95% CI)
	<i>least-squares mean (95% CI)</i>		
Key secondary end points[‡]			
Change from baseline to week 20 in body weight — kg [§]	-12.8 (-13.1 to -12.5)	-2.7 (-3.2 to -2.2)	-10.1 (-10.7 to -9.6)
Change in measure			
SF-36 physical function score [¶]	3.6 (3.2 to 4.0)	1.7 (0.8 to 2.6)	1.9 (1.0 to 2.9)
Systolic blood pressure — mm Hg	-7.2 (-7.8 to -6.7)	-1.0 (-2.3 to -0.3)	-6.2 (-7.7 to -4.8)
Percentage change in level			
Triglycerides — mg/dl	-24.8 (-26.3 to -23.1)	-5.6 (-10.0 to -1.2)	-20.3 (-24.3 to -16.1)
Non-HDL cholesterol — mg/dl	-9.7 (-10.7 to -8.6)	-2.3 (-4.9 to -0.2)	-7.5 (-10.1 to -4.9)
HDL cholesterol — mg/dl	8.0 (6.9 to 9.1)	-0.7 (-2.9 to 1.5)	8.8 (6.1 to 11.5)
Fasting insulin — mIU/liter**	-42.9 (-44.9 to -40.9)	-6.6 (-15.3 to 2.2)	-38.9 (-44.8 to -32.4)
Additional secondary end points^{††}			
Change in diastolic blood pressure — mm Hg	-4.8 (-5.2 to -4.4)	-0.8 (-1.6 to 0.0)	-4.0 (-4.9 to -3.1)
Percentage change in level			
Total cholesterol — mg/dl	-4.8 (-5.6 to -4.0)	-1.8 (-3.7 to 0.1)	-3.1 (-5.2 to -1.0)
LDL cholesterol — mg/dl	-5.8 (-6.9 to -4.6)	-1.7 (-4.6 to 1.3)	-4.2 (-7.2 to -1.0)
VLDL cholesterol — mg/dl	-24.4 (-25.9 to -22.9)	-4.8 (-9.2 to -0.4)	-20.6 (-24.6 to -16.4)
Free fatty acids — mmol/liter	-7.5 (-10.7 to -4.3)	9.5 (3.8 to 15.3)	-15.6 (-20.8 to -9.9)

Tirzepatide: SURMOUNT-4

783 pz, sovrappeso-obesi, no DM

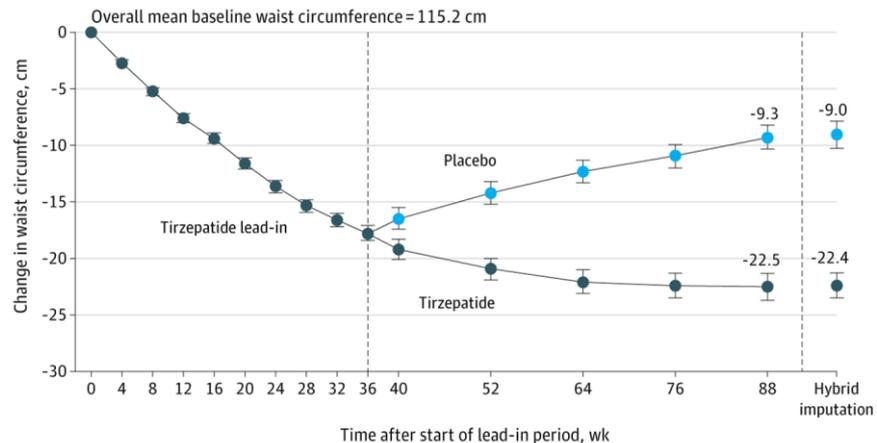


A Percent change in body weight (week 0-88)



No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	52	64	76	88	Hybrid imputation									
Tirzepatide lead-in	670	666	669	668	667	667	669	663	659	670															
Tirzepatide												335	333	328	317	310	310	335							
Placebo																			335	330	317	303	292	289	335

B Change in waist circumference (week 0-88)



No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	52	64	76	88	Hybrid imputation									
Tirzepatide lead-in	670	666	669	668	666	667	669	663	659	670															
Tirzepatide												335	333	328	317	310	310	335							
Placebo																			335	328	318	303	292	289	335

Tirzepatide: Eventi avversi

- Le principali reazioni avverse sono **gastrointestinali (nausea, diarrea, stipsi) e di entità lieve-moderata**
- Le reazioni avvengono principalmente **durante la fase di dose-escalation** e diminuisce nel tempo
- L'incidenza complessiva di **colecistite e colecistite acuta** è riportata più frequentemente nel gruppo trattato con tirzepatide vs. placebo (**0.6% vs. 0.2%**) ma è bassa
- 4 casi di pancreatite confermata (non severi) in tutti i bracci di trattamento incluso il placebo
- Non sono stati riportati casi di carcinoma midollare della tiroide

Conclusioni

- I farmaci per il trattamento del sovrappeso/obesità sono indicati, come parte di un programma globale che includa la dieta e l'attività fisica, in soggetti con BMI ≥ 30 kg/m², oppure in soggetti con BMI ≥ 27 kg/m² che presentino altri fattori di rischio o altre patologie correlate all'eccesso ponderale
- I farmaci di nuova generazione, come semaglutide, hanno dimostrato risultati eccezionali sul calo ponderale e sui parametri cardiometabolici (CV, profilo lipidico, PA, PCR e HbA1c)
- Semaglutide esprime una efficacia superiore rispetto a liraglutide e alle molecole precedentemente approvate per il trattamento dell'obesità (Perdita > 10% del peso iniziale) e \uparrow benefici associati al calo ponderale
- I principali effetti collaterali dei GLP-RA sono di tipo gastrointestinali e gestibili mediante alcune accortezze

Articles

LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial

Shweta Urva PhD ^{a,†}, Tamer Coskun MD ^{a,†}, Mei Teng Loh PhD ^a, Yu Du PhD ^a,
Melissa K Thomas MD ^a, Sirel Gurbuz MD ^a, Axel Haupt MD ^a, Charles T Benson MD ^a,
Martha Hernandez-Illas MD ^a, Prof David A D'Alessio MD ^b, Zvonko Milicevic MD ^a  



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



SPECIALTIES  TOPICS  MULTIMEDIA  CURRENT ISSUE  LEARNING/CME  AUTHOR CENTER PUBLICATIONS  

ORIGINAL ARTICLE

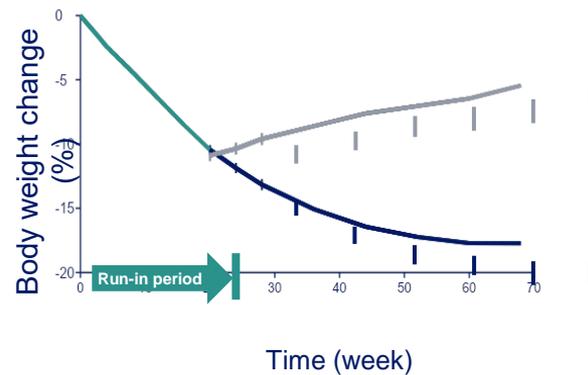
Triple–Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial

Authors: Ania M. Jastreboff, M.D., Ph.D. , Lee M. Kaplan, M.D., Ph.D., Juan P. Frías, M.D. , Qiwei Wu, Ph.D., Yu Du, Ph.D., Sirel Gurbuz, M.D., Tamer Coskun, M.D., Ph.D., Axel Haupt, M.D., Ph.D., Zvonko Milicevic, M.D., and Mark L. Hartman, M.D., for the Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators* [Author Info & Affiliations](#)

Published June 26, 2023 | N Engl J Med 2023;389:514-526 | DOI: 10.1056/NEJMoa2301972 | [VOL. 389 NO. 6](#)

Copyright © 2023





L'obesità è una **PATOLOGIA CRONICA!!!**

Grazie per l'attenzione...