

**IV CONGRESO SMEDYN**



SOCIEDAD MURCIANA DE ENDOCRINOLOGÍA, DIABETES Y NUTRICIÓN

# **De dónde venimos y hacia dónde vamos en el tratamiento de la obesidad**

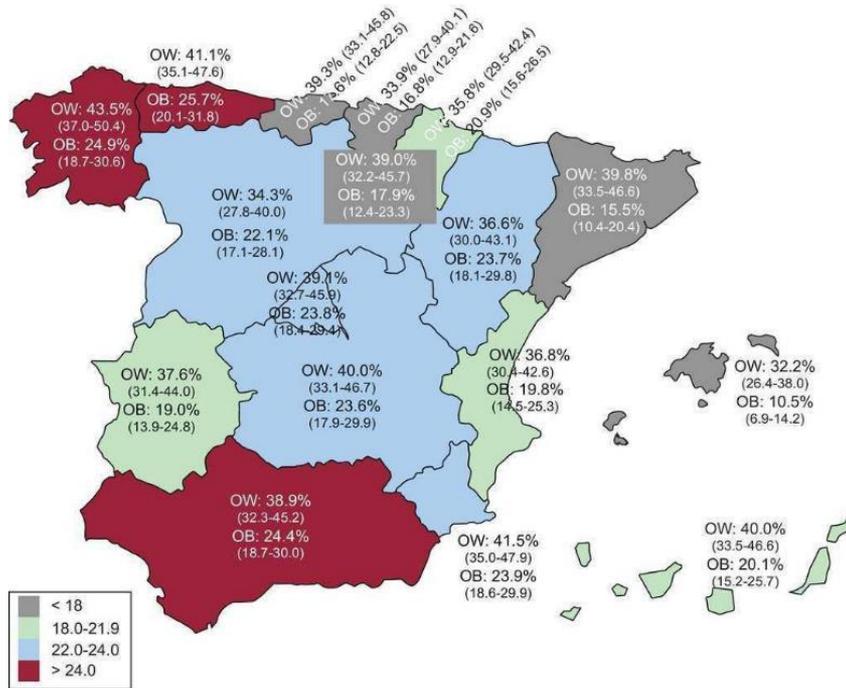
**Antonio Javier Ríos Vergara**

**FEA Endocrinología y Nutrición Cartagena y Mar Menor**

# 25%

## Prevalencia en España

Aproximadamente una cuarta parte de la población adulta española presenta obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), con tendencia ascendente en las últimas décadas.



Rev Esp Cardiol. 2016;69:579-87

# 60%

## Sobrepeso y Obesidad

Más de la mitad de los adultos españoles presentan exceso de peso (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), situación especialmente preocupante en población infantil.

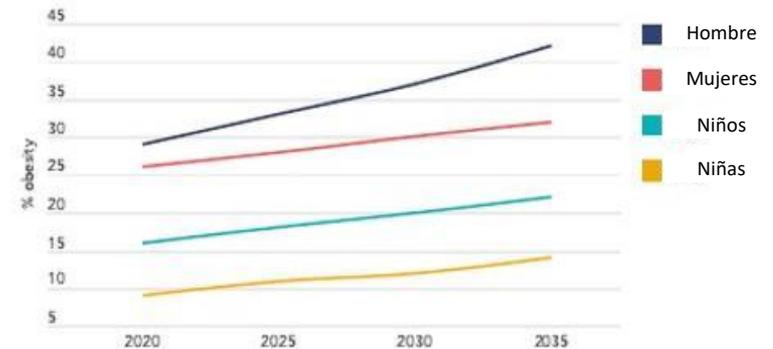
# 1000M

## A NIVEL MUNDIAL



## ESPAÑA

### TENDENCIAS PROYECTADAS EN LA PREVALENCIA DE LA OBESIDAD (IMC $\geq 30$ KG/M<sup>2</sup>)



# Historia farmacológica: De la decepción a la esperanza

## Era Anfetamínica (1937-1970s)

Las anfetaminas y derivados fueron ampliamente prescritos como anorexígenos. Producían pérdida de peso modesta pero generaban dependencia, efectos cardiovasculares adversos, y trastornos psiquiátricos. Progresivamente retiradas del arsenal terapéutico.

1

2

## Fenfluramina-Fentermina (1992-1997)

La combinación "fen-fen" prometía pérdida de peso sin los efectos estimulantes de anfetaminas. Retirada en 1997 tras asociarse con valvulopatías cardíacas y hipertensión pulmonar. Fentermina en combinación con topiramato sigue comercializado en EEUU.

3

## Rimonabant (2006-2008)

Antagonista del receptor cannabinoide CB1. Efectivo para pérdida de peso, pero asociado con depresión grave, ansiedad e ideación suicida. Retirado del mercado europeo en 2008, nunca aprobado en EEUU.

4

## Naltrexona/Bupropión (2015)

Combinación de naltrexona (antagonista opiode) y bupropión (inhibidor de la recaptación de dopamina/noradrenalina).

Aprobado por la EMA, no se encuentra comercializado en España.

5

## Orlistat modesto superviviente (1998 - )

Inhibidor de lipasas intestinales, **único fármaco anterior a las incretinas que permanece disponible**. Eficacia modesta (pérdida 3-5% peso), efectos gastrointestinales limitantes. Uso en declive con la llegada de agonistas GLP-1.

# Más de cinco décadas de investigación

- El descubrimiento de las incretinas representa uno de los hitos más significativos en endocrinología moderna. El **péptido inhibidor gástrico (GIP)** fue identificado en 1970, marcando el inicio de una nueva era.
- Una década después, en los años 80, los equipos de investigación liderados por Joel Habener y Svetlana Mojsov identificaron el **péptido similar al glucagón-1 (GLP-1)**.
- En los años 90, se conoce que **DPP4 inactiva las incretinas** y que estas últimas disminuyen la ingesta. Esto inspira la producción de fármacos basadas en dichas moléculas.
- El reconocimiento internacional de estos logros culminó en 2024 con la concesión del **Premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica** a Drucker, Friedman, Habener, Holst y Mojsov, validando décadas de trabajo pionero que ha transformado el tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2.



# Del Monstruo de Gila a la Revolución Farmacológica

El descubrimiento de la exendina-4 transformó completamente el panorama terapéutico. A diferencia del GLP-1 humano, que tiene una vida media de apenas 2 minutos, la exendina-4 mantiene su actividad durante horas. Esta característica inspiró el desarrollo de **exenatida**, el primer agonista del receptor GLP-1 aprobado para uso clínico en 2005.



1

2010–2011 – Liraglutida  
(Victoza®)

GLP-1 diario. Indicación: DM2.

2

2014–2015 – Dulaglutida  
(Trulicity®)

GLP-1 semanal. Indicación: DM2.

3

2016 – Liraglutida 3 mg  
(Saxenda®)

Primera incretina aprobada para obesidad.

4

2018 – Semaglutida s.c.  
(Ozempic®)

GLP-1 semanal. Indicación: DM2.

5

2020 – Semaglutida oral  
(Rybelsus®)

Primer GLP-1 oral. Indicación: DM2.

6

2024 – Semaglutida 2,4 mg  
(Wegovy®) y Tirzepatida  
(Mounjaro®)

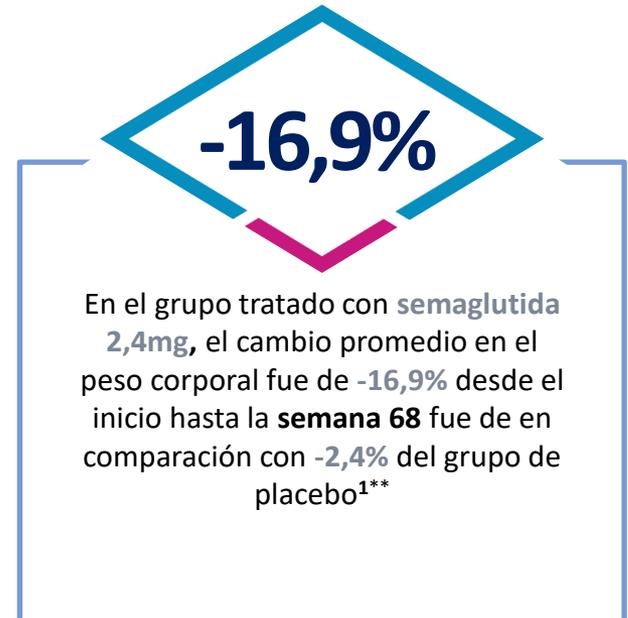
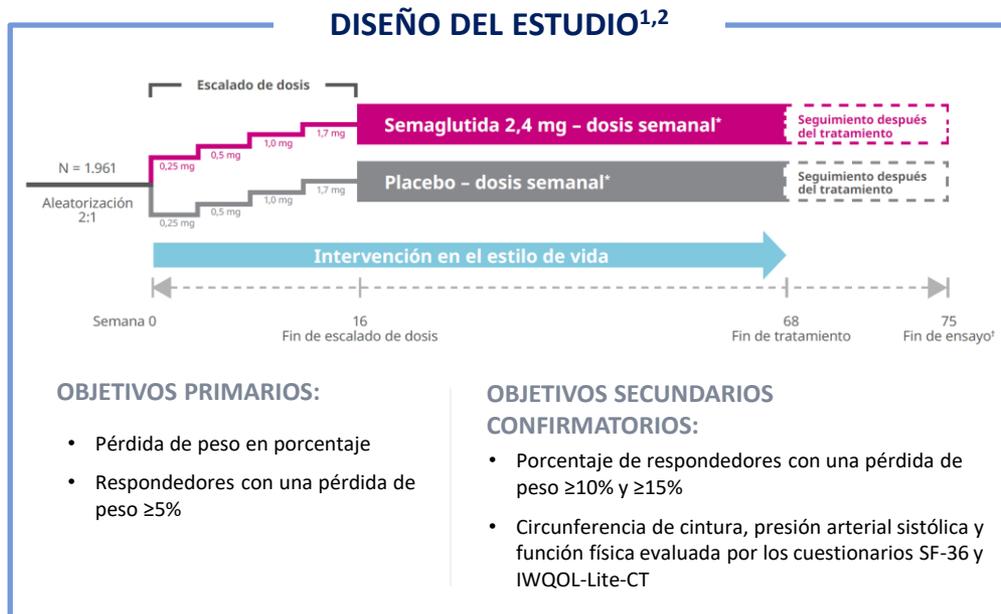
Wegovy®: Aprobada específicamente para  
obesidad en España.

Mounjaro®: Agonista dual GIP/GLP-1.  
Indicación: DM2 y obesidad.



# STEP 1: Semaglutida 2,4 mg en adultos con sobrepeso y obesidad (N=1.961)

Ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo a 68 semanas



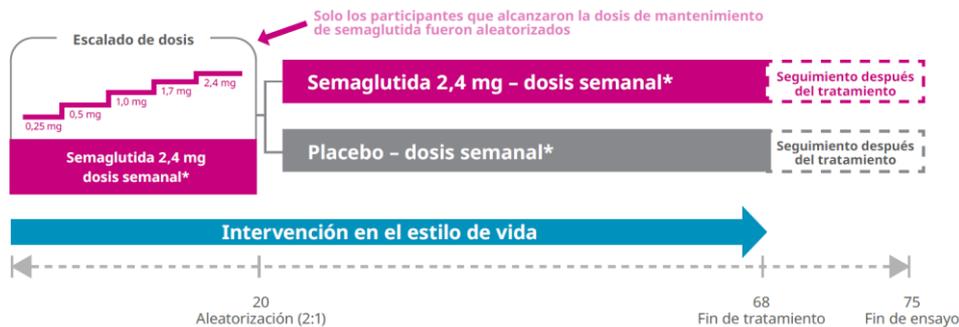
\*Como complemento a la intervención en el estilo de vida (dieta e -500 kcal/día con actividad física de 150 min/semana). † Fin del ensayo para la fase principal.

\*\*Tasas de respuesta recogidas a partir del conjunto de datos del estimando de eficacia. Los valores observados son los valores registrados para los pacientes que completaron cada visita programada. Los valores estimados pueden incluir múltiples imputaciones para abordar los datos faltantes de los pacientes que abandonaron el estudio. Según el estimando de política de tratamiento, en el grupo tratado con semaglutida 2,4mg, el cambio promedio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 68 fue de -14,9%, en comparación con -2,4% del grupo de placebo. Suponiendo que todos los pacientes aleatorizados permanecieron en tratamiento y no recibieron otros tratamientos contra la obesidad, los cambios estimados desde la aleatorización hasta la semana 68 para el peso corporal basados en un modelo mixto para medidas repetidas incluídas todas las observaciones hasta la primera interrupción fueron del -16,9% y el -2,4% para semaglutida 2,4mg y placebo, respectivamente.<sup>1</sup> †Diferencia de tratamiento estimada, -14,4 puntos porcentuales; IC del 95%, -15,3 a -13,5; (p <0,001). 1. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med. 2021;384(11):989-1002.

# STEP 4: Control de peso mantenido (N=902)

Ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo a 68 semanas

## DISEÑO DEL ESTUDIO<sup>1,2</sup>



### OBJETIVOS PRIMARIOS:

- Cambio en el porcentaje del peso corporal desde la aleatorización (semana 20) hasta la semana 68

### OBJETIVOS SECUNDARIOS CONFIRMATORIOS:

- Cambios en la circunferencia de la cintura, la presión arterial sistólica y la función física desde la aleatorización (semana 20) hasta la semana 68

**-18,2%**

En el grupo tratado con **semaglutida 2,4 mg**, el cambio promedio en el peso corporal fue de **-18,2%** desde el inicio hasta la **semana 68** fue de en comparación con **5,2%** del grupo de placebo<sup>1,2\*\*</sup>

\*Como complemento a la intervención en el estilo de vida (dieta de -500 kcal/día con actividad física de 150 min/semana). \*\*Tasas de respuesta recogidas a partir del conjunto de datos del estimando de eficacia. Los valores observados son los valores registrados para los pacientes que completaron cada visita programada. Los valores estimados pueden incluir múltiples imputaciones para abordar los datos faltantes de los pacientes que abandonaron el estudio. Según el estimando de política de tratamiento, en el grupo tratado con semaglutida 2,4mg, el cambio promedio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 68 fue de -17,4%, en comparación con -5% del grupo de placebo. La diferencia fue de -13,0 [IC 95%, -14,3 a -11,7] puntos porcentuales.

Rubino D, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The STEP 4 randomized clinical trial. JAMA. 2021;325(14):1414.

2.Rubino D, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The STEP 4 randomized clinical trial. JAMA. 2021;325(14):1414. Supplementary appendix.

# STEP 5: Control de peso a largo plazo (N=304)

Ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo a 104 semanas

## DISEÑO DEL ESTUDIO<sup>1,2</sup>



**-16,7%**

En el grupo tratado con semaglutida 2,4mg, el cambio promedio en el peso corporal fue de **-16,7%** desde el inicio hasta la **semana 104** fue de en comparación con **-0,6%** del grupo placebo<sup>1,2\*\*</sup>

**EL 36,1%**

DE LOS PACIENTES

alcanzaron una **pérdida de peso  $\geq 20\%$** , según el estimando de política de tratamiento a 104 semanas<sup>2</sup>

\*Como complemento a la intervención en el estilo de vida (dieta de -500 kcal/día con actividad física de 150 min/semana). † Fin del ensayo para la fase principal.

\*\*Tasas de respuesta recogidas a partir del conjunto de datos del estimando de eficacia. Los valores observados son los valores registrados para los pacientes que completaron cada visita programada. Los valores estimados pueden incluir múltiples imputaciones para abordar los datos faltantes de los pacientes que abandonaron el estudio. Según el estimando de política de tratamiento, en el grupo tratado con semaglutida 2,4mg, el cambio promedio en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 104 fue de **-15,2%**, en comparación con **-2,6%** del grupo de placebo. Durante el ensayo, se interrumpió de forma permanente el tratamiento aleatorizado por el 13,2% y 27,0% de los pacientes aleatorizados a semaglutida y placebo, respectivamente. Suponiendo que todos los pacientes aleatorizados permanecieron en tratamiento y que no recibieron otros tratamientos contra la obesidad, los cambios estimados desde la aleatorización hasta la semana 68 para el peso corporal basado en un modelo mixto para medidas repetidas, incluidas todas las observaciones hasta la primera interrupción, fueron del **-16,7%** y **-0,6%** para semaglutida y placebo respectivamente. Diferencia de tratamiento estimada, **-16,0** puntos porcentuales; IC del 95%, **-18,6** a **-13,5**.<sup>1,22</sup> ETD: Diferencia estimada de tratamiento. IC: intervalo de confianza. 1. Garvey WT et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. 2022;28(10):2083–91. 2. Garvey WT et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. 2022;28(10):2083–91. Supplementary appendix.

# Semaglutide in Metabolic-Related Steatohepatitis

A Research Summary based on Sanyal AJ et al. | 10.1056/NEJMoa2413258 | Published on April 30, 2025

## WHY WAS THE TRIAL DONE?

Metabolic dysfunction–associated steatohepatitis (MASH) is a severe form of metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease characterized by steatosis, hepatocyte damage, and inflammation. In a previous phase 2 trial involving patients with MASH, treatment with semaglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, resulted in better outcomes than placebo.

## HOW WAS THE TRIAL CONDUCTED?

1197 adults with biopsy-defined MASH and fibrosis stage 2 or 3 were randomly assigned to receive once-weekly subcutaneous semaglutide at a dose of 2.4 mg or placebo for 240 weeks. The primary end points were the resolution of steatohepatitis with no worsening of liver fibrosis and a reduction in liver fibrosis with no worsening of steatohepatitis.

## TRIAL DESIGN

- Phase 3
- Randomized
- Double-blind
- Placebo-controlled
- Location: 253 clinical sites in 37 countries

## RESULTS

At a planned interim analysis at week 72 involving the first 800 patients, resolution of steatohepatitis with no worsening of liver fibrosis occurred in a higher percentage of patients treated with semaglutide than with placebo. Reduction in liver fibrosis with no worsening of steatohepatitis was also reported in a higher percentage of patients treated with semaglutide than with placebo. The most common adverse events in both groups were gastrointestinal disorders, including nausea, diarrhea, and constipation.

## LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- More than two thirds of the patients were White, which may limit the generalizability of the results.
- Data regarding biomarkers of alcohol consumption were lacking.
- Given the small number of lean patients, definitive conclusions about benefit in this population cannot be drawn.

## CONCLUSIONS

In an interim analysis of a phase 3 trial involving patients with MASH and moderate or advanced liver fibrosis, once-weekly semaglutide improved liver histologic results over 72 weeks.

NEJM QUICK TAKE | EDITORIAL

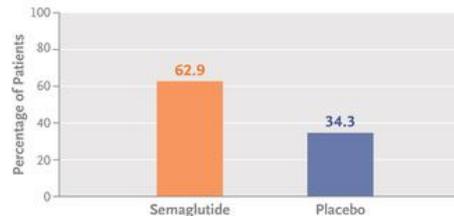
## Patients

- 800 adults
- Mean age, 56 years
- Women 57%; Men: 43%

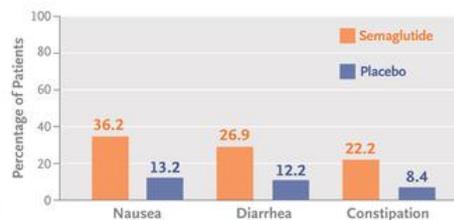


## Steatohepatitis Resolution with No Worsening of Fibrosis

Estimated difference, 28.7 percentage points (95% CI, 21.1–36.2); P<0.001



## Common Adverse Events



# Semaglutide in Metabolic-Related Steatohepatitis

A Research Summary based on Sanyal AJ et al. | 10.1056/NEJMoa2413258 | Published on April 30, 2025

**WHY WAS THE TRIAL DONE?**

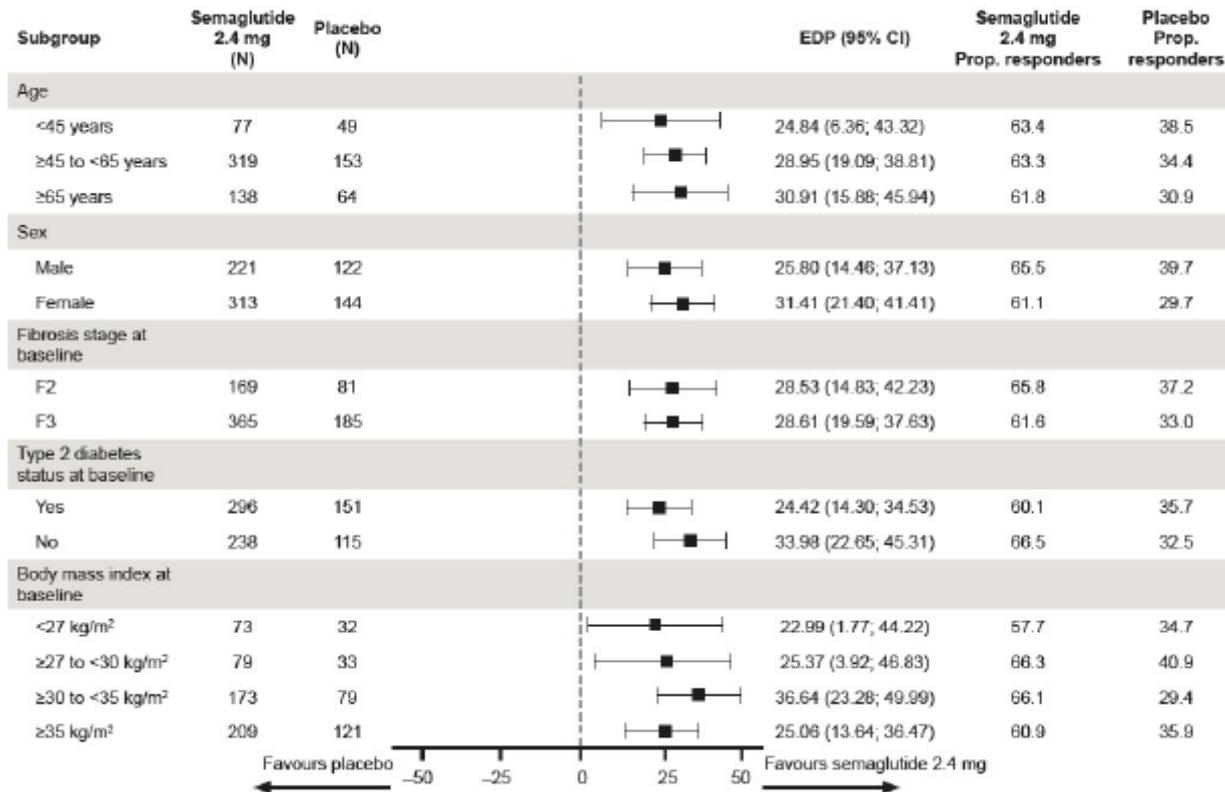
Metabolic dysfunction–associated steatohepatitis (MASH) is a severe form of metabolic dysfunction–associated steatotic

**Patients**

• 800 adults  
• Mean age, 56 years



**Figure S5. Forest Plots of Subgroup Analyses for the Primary End Point: Resolution of Steatohepatitis and No Worsening of Liver Fibrosis**



CI, confidence interval; EDP, estimated difference in responder proportions; F2, fibrosis stage 2; F3, fibrosis stage 3; Prop, proportion.

In an interim analysis of a phase 3 trial involving patients with MASH and moderate or advanced liver fibrosis, once-weekly semaglutide improved liver histologic results over 72 weeks.

NEJM QUICK TAKE | EDITORIAL



# Semaglutide in Metabolic-Related Steatohepatitis

A Research Summary based on Sanyal AJ et al. | 10.1056/NEJMoa2413258 | Published on April 30, 2025

**WHY WAS THE TRIAL DONE?**

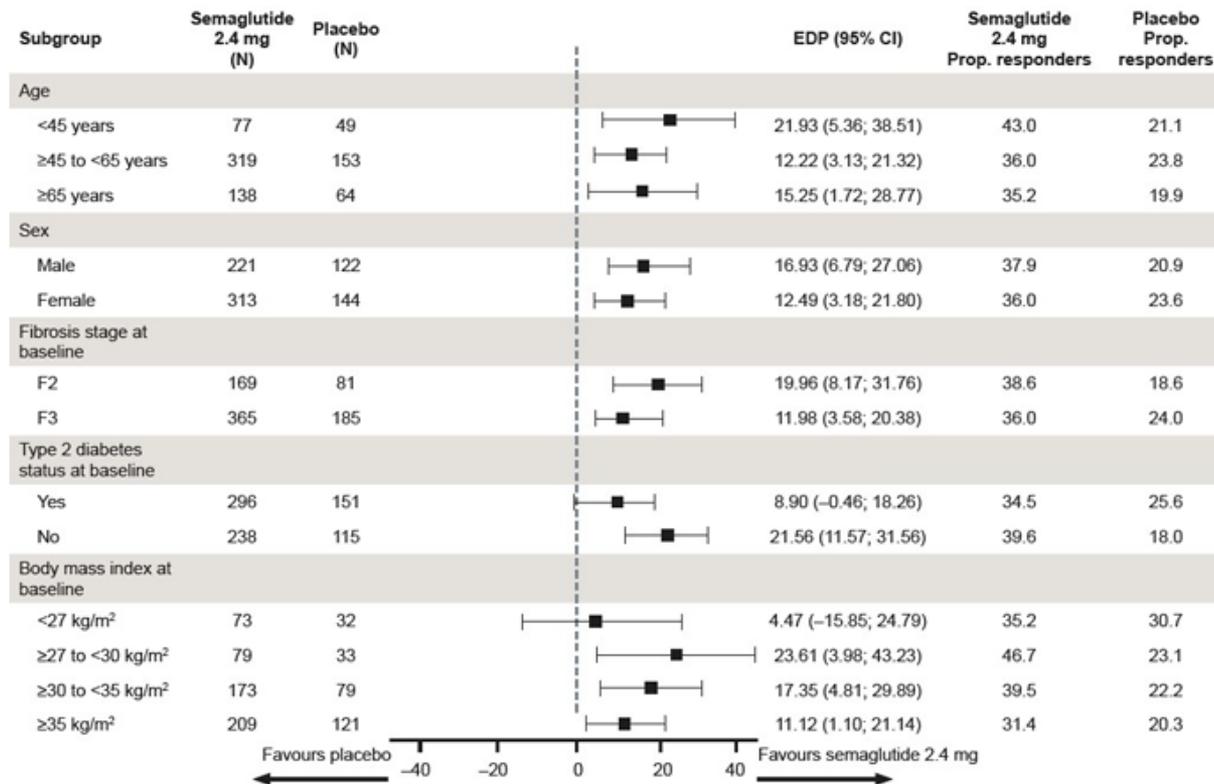
Metabolic dysfunction–associated steatohepatitis (MASH) is a severe form of metabolic dysfunction–associated steatosis

**Patients**

• 800 adults



**Figure S6. Forest Plot of Subgroup Analyses for the Primary End Point: Improvement in Liver Fibrosis and No Worsening of Steatohepatitis**



CI, confidence interval; EDP, estimated difference in responder proportions; F2, fibrosis Stage 2; F3, fibrosis Stage 3; Prop, proportion.

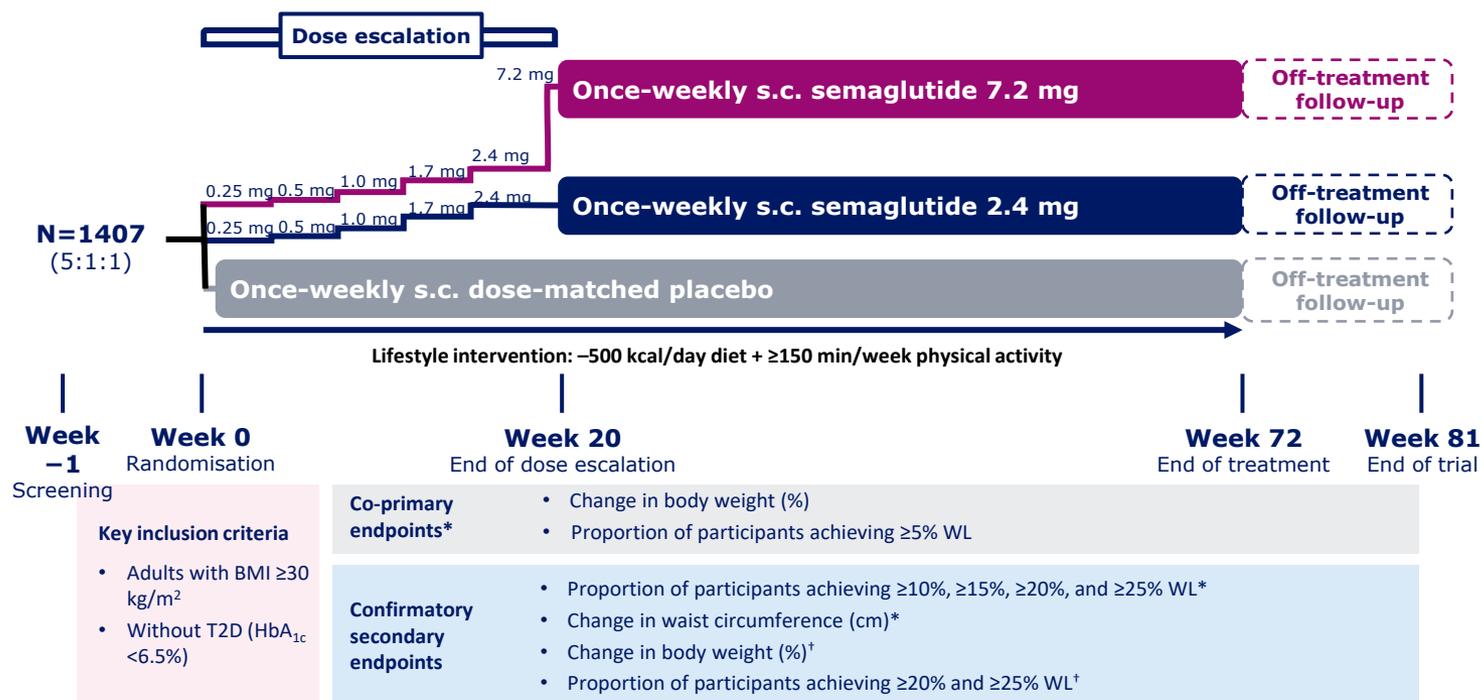
In an interim analysis of a phase 3 trial involving patients with MASH and moderate or advanced liver fibrosis, once-weekly semaglutide improved liver histologic results over 72 weeks.

NEJM QUICK TAKE | EDITORIAL



# STEP UP Semaglutida 7.2

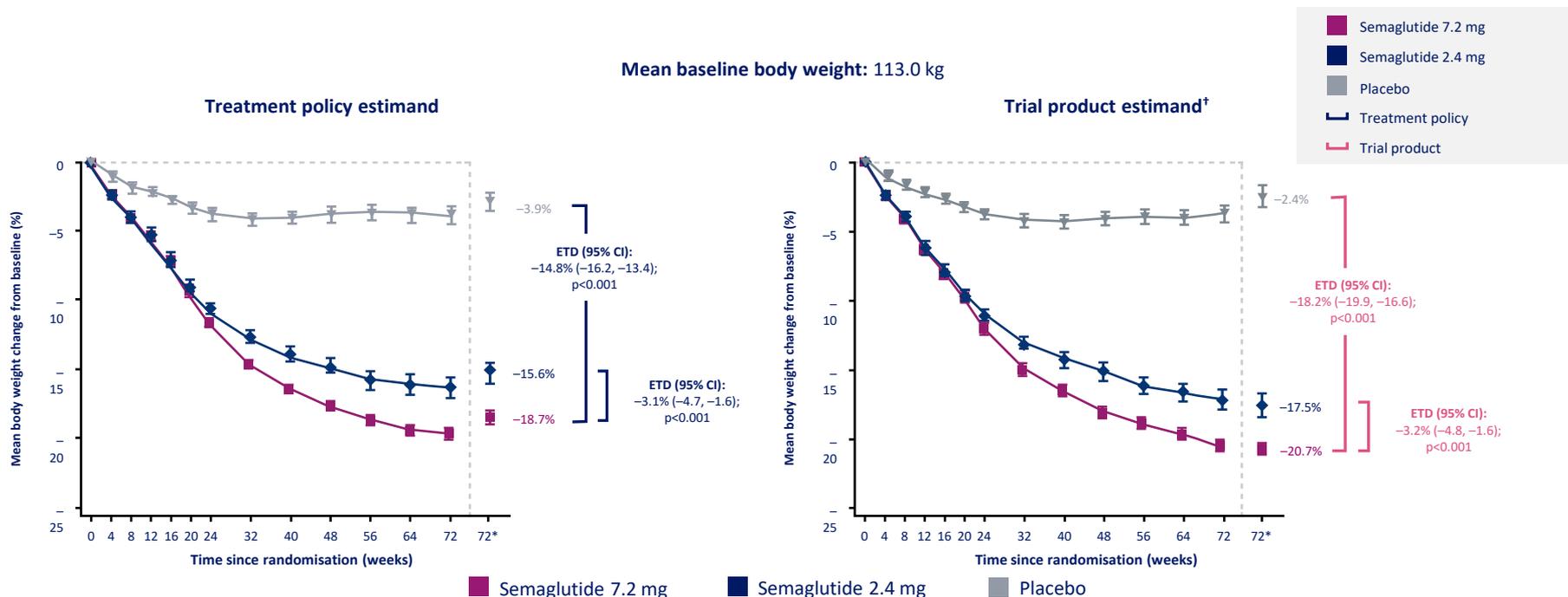
Fase 3b de 72 semanas, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo



\*Semaglutide 7.2 mg vs placebo; †Semaglutide 7.2 mg vs 2.4 mg. The trial was designed in a double-blind manner with respect to active versus placebo treatment and semaglutide dose, therefore, participants in all treatment arms underwent the same number of escalation steps.  
 BMI, body mass index; HbA<sub>1c</sub>, glycated haemoglobin; N, number of participants; s.c., subcutaneous; T2D, type 2 diabetes; WL, weight loss.  
 Wharton S et al. Presented at the American Diabetes Association (ADA) 85th Scientific Sessions, June 20–23, 2025, Chicago, IL, USA: 6521-LB

# Cambio en el peso corporal (%)

Primary endpoint

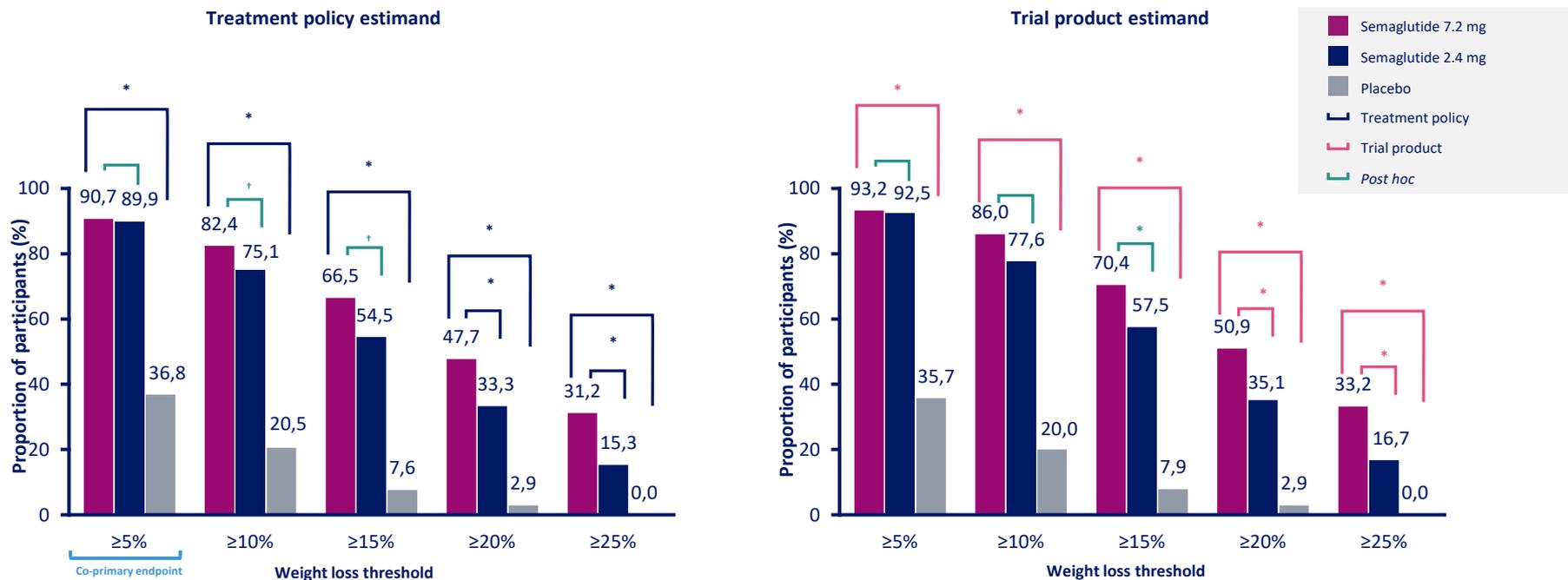


Observed data are for the full analysis set for the in-trial observation period (treatment policy estimand) or the on-treatment observation period (trial product estimand). Estimated data are for the treatment policy estimand (primary analysis; effect regardless of treatment discontinuation or rescue medication use) or the trial product estimand (effect in all participants treated as intended). Error bars are  $\pm$  standard errors. Among those who completed treatment (semaglutide 7.2 mg, n=887; semaglutide 2.4 mg, n=177; placebo, n=142), 75.4% of participants randomised to semaglutide 7.2 mg received the final dose of 7.2 mg, 89.3% randomised to semaglutide 2.4 mg received the final dose of 2.4 mg, and 96.5% randomised to placebo received the equivalent of the final dose of 7.2 mg at week 72.

\*Estimated means. †Anti-obesity medication and/or bariatric surgery was received by 1.4% (n=14), 1.5% (n=3), and 9% (n=18) of participants receiving semaglutide 7.2 mg, semaglutide 2.4 mg, and placebo, respectively. CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference. Semaglutide 7.2mg is not indicated for the treatment of obesity

# Pérdida de peso categórica en la semana 72

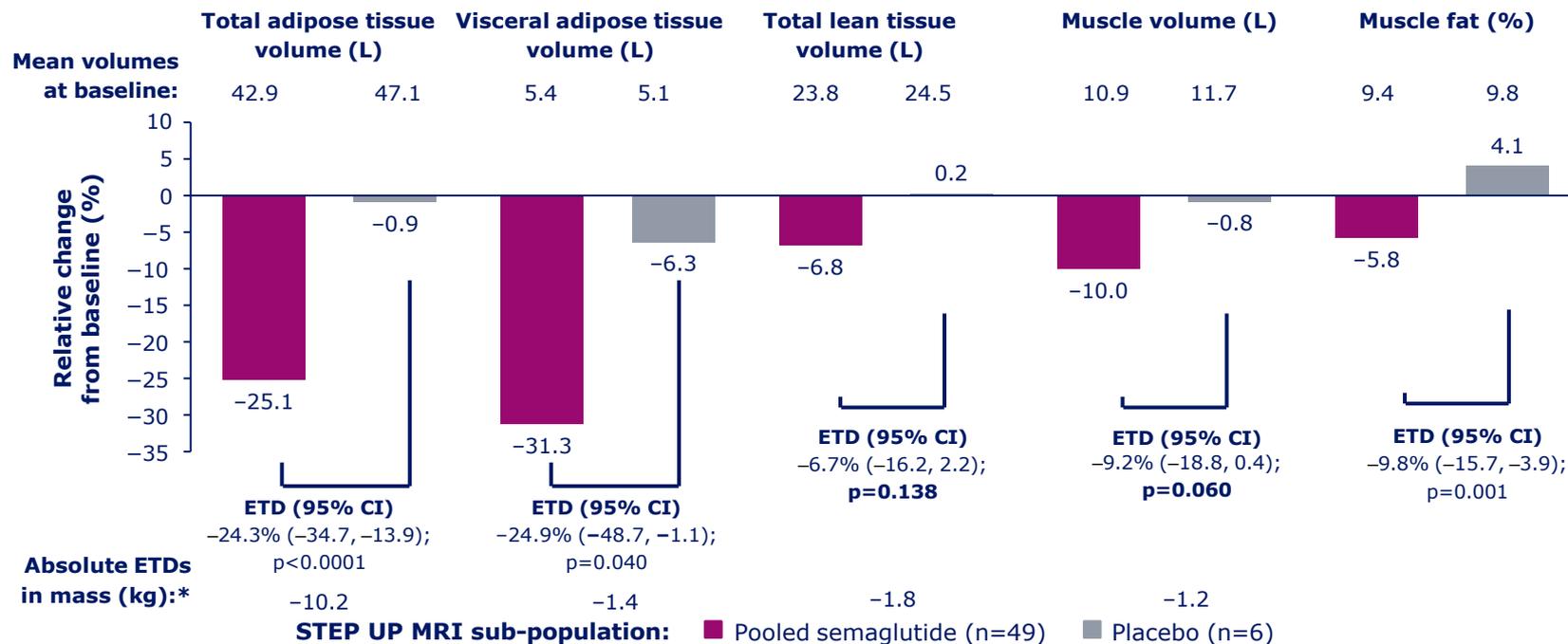
Co-primary endpoint



Observed data are for the full analysis set for the in-trial observation period (treatment policy estimand) or the on-treatment observation period (trial product estimand). Estimated data are for the treatment policy estimand (primary analysis; effect regardless of treatment discontinuation or rescue medication use) or the trial product estimand (effect in all participants treated as intended). Comparisons of semaglutide 7.2 mg vs 2.4 mg for the ≥5%, ≥10%, and ≥15% weight loss thresholds are post hoc. \*p<0.001 for the odds ratio. †p<0.05 for the odds ratio. Semaglutide 7.2mg is not indicated for the treatment of obesity

Wharton S et al. Presented at the American Diabetes Association (ADA) 85th Scientific Sessions, June 20–23, 2025, Chicago, IL, USA: 6521-LB

# Cambio relativo en diferentes volúmenes tisulares (%) desde el inicio hasta la semana 72



Data are estimated for the in-trial period using the treatment policy estimand (effect regardless of trial product discontinuation, dose reduction, or initiation of any other obesity therapies or surgery).

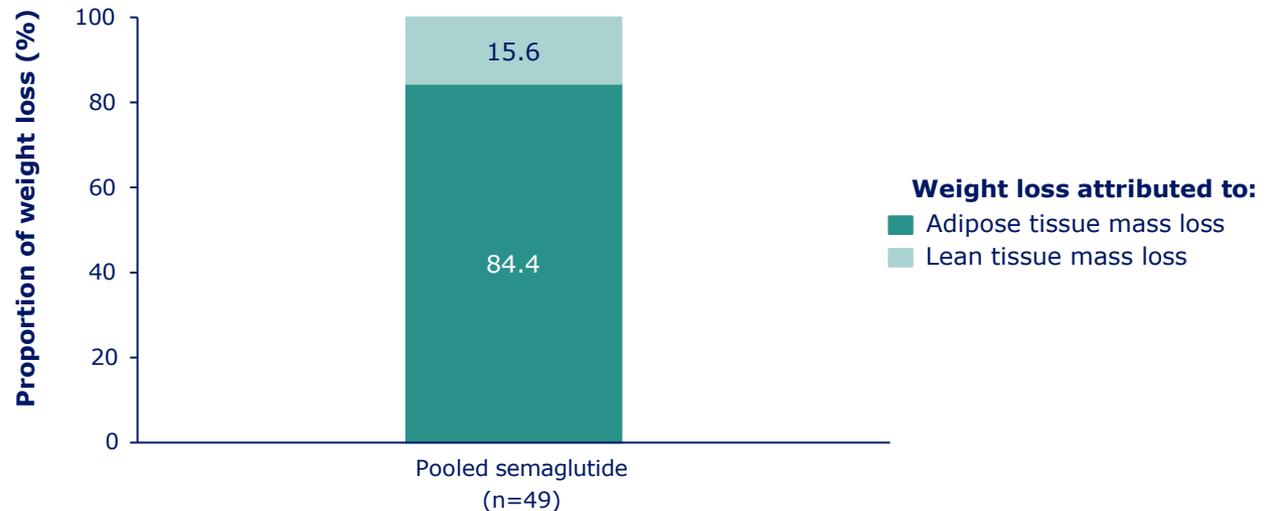
\*ETDs in adipose and lean tissue volumes were converted to ETDs in mass by multiplying the former by the corresponding tissue densities of 0.92 (adipose tissue) or 1.1 (lean tissue).<sup>1</sup>

CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference; MRI, magnetic resonance imaging.

1. Behnke AR et al. *AMA Arch Intern Med* 1953;91:585-601.

Hjeltnesæth J et al. Presented at the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 61<sup>st</sup> Annual Meeting, 15-19 September 2025; Vienna, Austria.

# Fracciones del peso perdido procedentes de masa grasa y de masa magra desde **T9 hasta la rodilla (MRI)**.



The change in adipose tissue mass as a proportion of mass reduction was calculated as:  $\frac{\{(absolute\ volume\ change\ [L]\ in\ adipose\ tissue \times 0.92)\}}{\{(absolute\ volume\ change\ [L]\ in\ adipose\ tissue \times 0.92) + (absolute\ volume\ change\ [L]\ in\ lean\ tissue \times 1.1)\}} \times 100 = \frac{\{(11.0 \times 0.92)\}}{\{(11.0 \times 0.92) + (1.7 \times 1.1)\}} \times 100 = 84.4\%$ .  
The change in lean tissue mass as a proportion of mass reduction was calculated as:  $\frac{\{(absolute\ volume\ change\ [L]\ in\ lean\ tissue \times 1.1)\}}{\{(absolute\ volume\ change\ [L]\ in\ adipose\ tissue \times 0.92) + (absolute\ volume\ change\ [L]\ in\ lean\ tissue \times 1.1)\}} \times 100 = \frac{\{(1.7 \times 1.1)\}}{\{(11.0 \times 0.92) + (1.7 \times 1.1)\}} \times 100 = 15.6\%$ .  
Th, thoracic.

Hjelmesæth J et al. Presented at the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 61<sup>st</sup> Annual Meeting, 15–19 September 2025; Vienna, Austria.

# Resumen de eventos adversos

La tasa de EA gastrointestinales y de disestesia fue mayor con semaglutida 7,2 mg versus 2,4 mg y placebo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada, y la mayoría de los EA de disestesia se recuperaron durante el tratamiento.

AE, n (%)	Semaglutide 7.2 mg (n=1004)	Semaglutide 2.4 mg (n=201)	Placebo (n=201)
All AEs	878 (87.5)	169 (84.1)	156 (77.6)
Mild	805 (80.2)	154 (76.6)	136 (67.7)
Moderate	506 (50.4)	97 (48.3)	73 (36.3)
Severe	81 (8.1)	21 (10.4)	9 (4.5)
Serious AEs	68 (6.8)	22 (10.9)	11 (5.5)
AEs leading to dose reduction	186 (18.5)	25 (12.4)	1 (0.5)
AEs leading to permanent discontinuation	54 (5.4)	8 (4.0)	2 (1.0)
Fatal AEs (IT)	0	0	0
Hypoglycaemia events	3 (0.3)	2 (1.0)	0
Mild	3 (0.3)	2 (1.0)	0
Gastrointestinal AEs	711 (70.8)	123 (61.2)	86 (42.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	216 (21.5)	31 (15.4)	13 (6.5)
Nervous system disorders	309 (30.8)	39 (19.4)	28 (13.9)
Dysaesthesia*	230 (22.9)	12 (6.0)	1 (0.5)

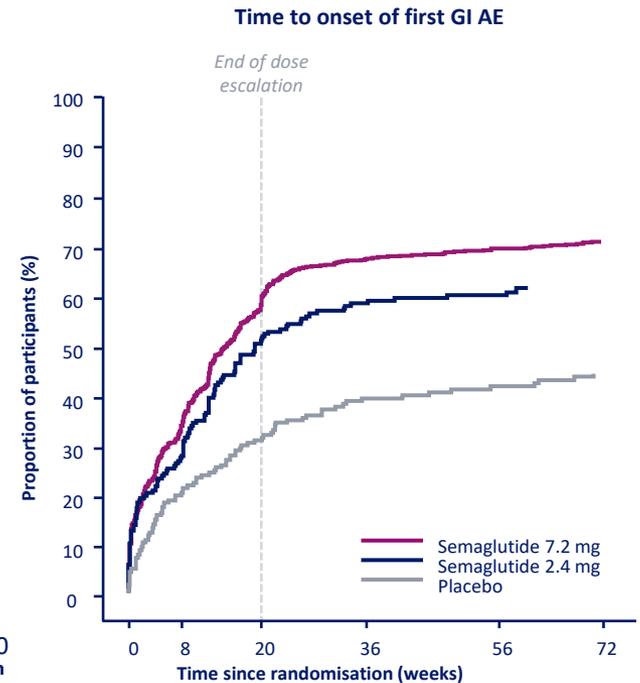
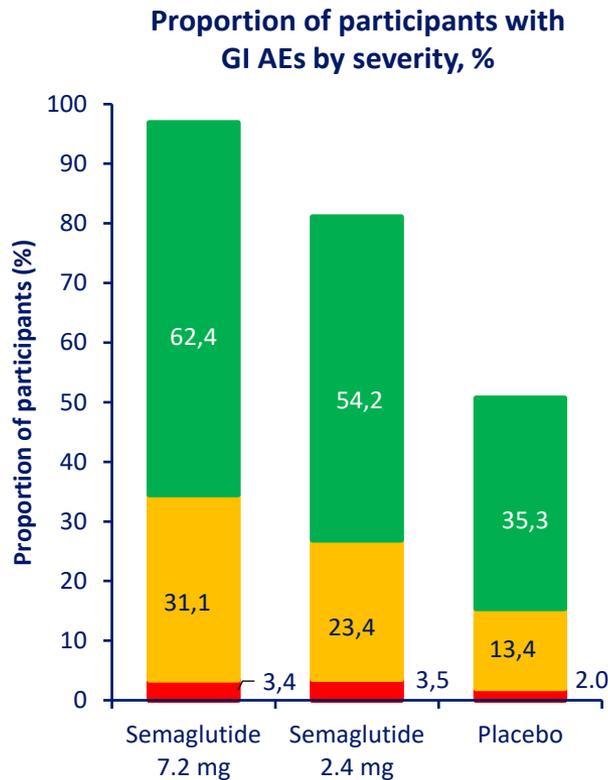
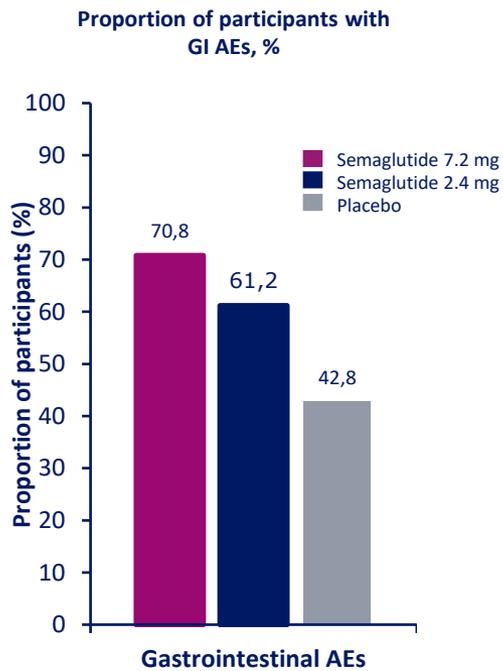
Dysaesthesia AE, n (%)*	Semaglutide 7.2 mg (n=1004)	Semaglutide 2.4 mg (n=201)	Placebo (n=201)
All AEs	230 (22.9)	12 (6.0)	1 (0.5)
Mild	177 (77.0)	9 (75.0)	1 (100)
Moderate	67 (29.1)	3 (25.0)	0
Severe	8 (3.5)	0	0
Serious AEs	0	0	0
AEs leading to dose reduction	47 (20.4)	2 (16.7)	0
AEs leading to temporary discontinuation	17 (7.4)	0	0
AEs leading to permanent discontinuation	4 (1.7)	0	0
Recovered	197 (85.7)	10 (83.3)	1 (100)

Data are for the safety analysis set and are from the on-treatment observation period, unless otherwise stated.

\*Proportions are expressed in terms of participants who experienced dysaesthesia, except for "all events." Dysaesthesia AEs were identified by a pre-defined MedDRA search (version 27.1) and included AEs with preferred terms of allodynia, burning sensation, dysaesthesia, hyperaesthesia, hyperpathia, pain of skin, paraesthesia, sensitive skin, skin burning sensation, skin discomfort, and skin sensitisation.

AE, adverse event; IT, in-trial; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities. Semaglutide 7.2mg is not indicated for the treatment of obesity

# Eventos adversos gastrointestinales

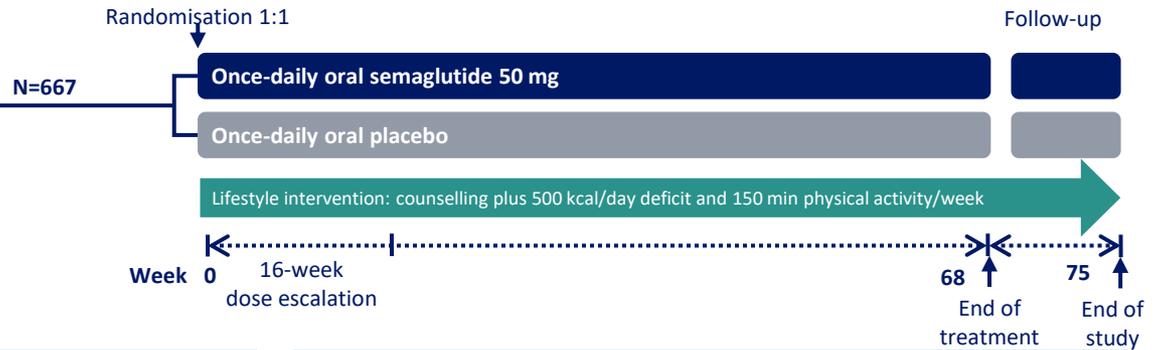


Data are for the safety analysis set and are from the on-treatment observation period. Gastrointestinal AEs were identified by a pre-defined MedDRA search (version 27.1) and included AEs with preferred terms encompassing, but not limited to, nausea, vomiting, diarrhoea and constipation. The grey line at week 20 indicates the last stage of dose escalation for participants receiving semaglutide 7.2 mg. AE, adverse event; GI, gastrointestinal; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities. Semaglutide 7.2mg is not indicated for the treatment of obesity Wharton S et al. Presented at the American Diabetes Association (ADA) 85th Scientific Sessions, June 20–23, 2025, Chicago, IL, USA: 6521-LB

# OASIS 1 semaglutida 50 mg (Fase 3a)

NN9932-4737

- BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> with  $\geq 1$  weight-related comorbidity, or BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>
- Weight-related comorbidities were hypertension, dyslipidaemia, obstructive sleep apnoea and CVD



## Study information

- Randomised, double blind
- 4-week dose escalation steps: 3»7»14»25»50 mg
- Treatment duration 68 weeks
- Follow-up 7 weeks

## Study objective

- To compare the efficacy, safety and tolerability of once-daily oral semaglutide 50 mg versus placebo as an adjunct to lifestyle intervention in people with overweight or obesity

## Primary endpoint

- Change in body weight from baseline (%); body weight reduction  $\geq 5\%$

## Confirmatory secondary endpoints

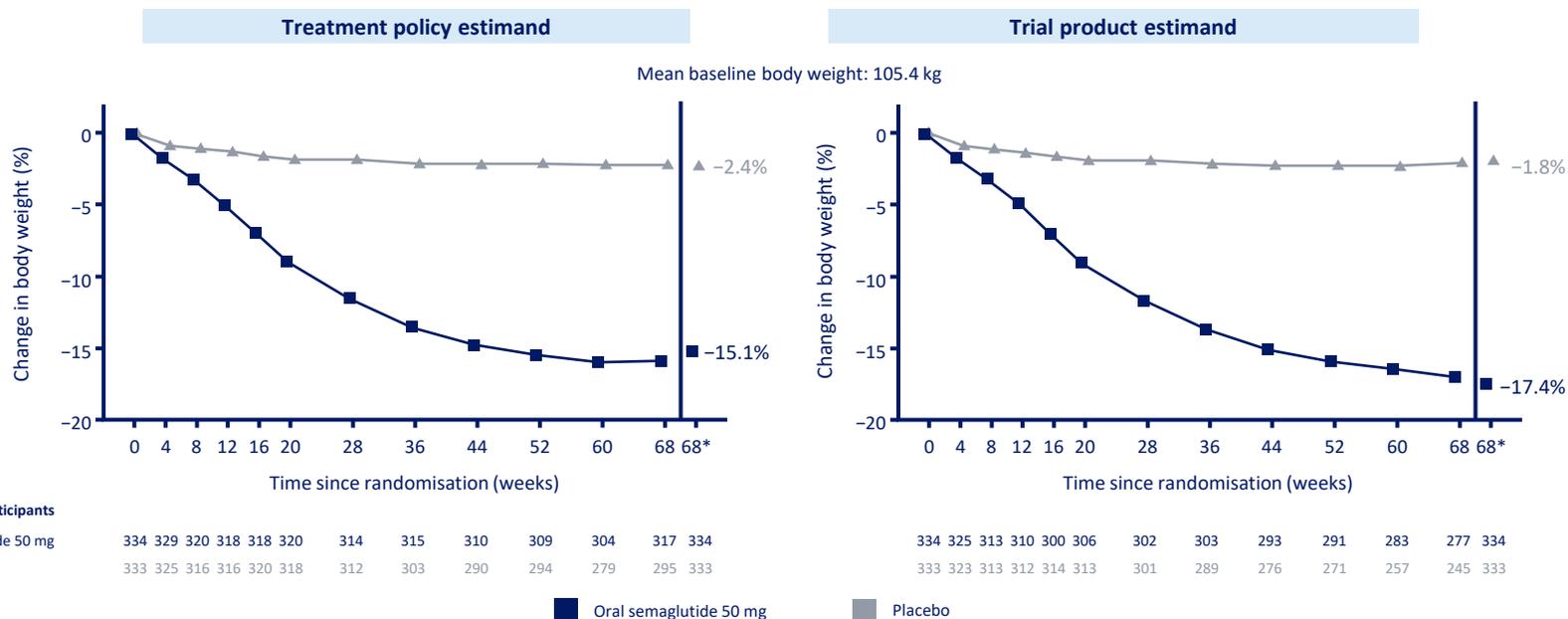
- Body weight reduction  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$  and  $\geq 20\%$
- Change in IWQOL-Lite-CT Physical Function score
- Change in SF-36v2 Physical Functioning score

## Supportive secondary endpoints

- Change in absolute body weight (kg), waist circumference, blood pressure, glucose homeostasis, glycaemic status, fasting lipids and hsCRP
- Clinically meaningful changes in IWQOL-Lite-CT Physical Function and SF-36v2 Physical Functioning scores
- Reaching BMI  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> in participants with baseline BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>

# Cambio en el peso corporal (%) a lo largo del tiempo

OASIS 1 study: Co-primary endpoint



**Number of participants**

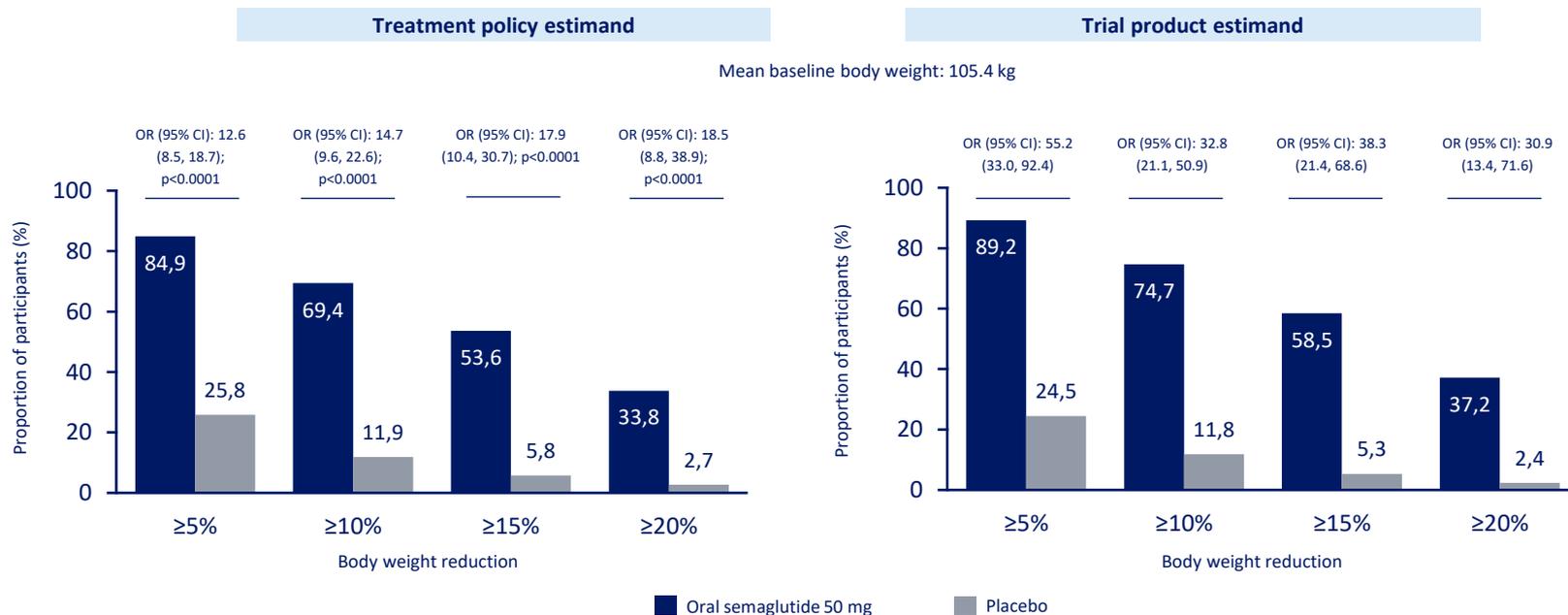
Oral semaglutide 50 mg	334	329	320	318	318	320	314	315	310	309	304	317	334
Placebo	333	325	316	316	320	318	312	303	290	294	279	295	333

Oral semaglutide 50 mg	334	325	313	310	300	306	302	303	293	291	283	277	334
Placebo	333	323	313	312	314	313	301	289	276	271	257	245	333

The co-primary endpoint refers to the data obtained using the treatment policy estimand, per the statistical hierarchy. Data are observed (i.e. as measured) mean (standard error) changes from baseline in body weight; numbers below the graphs are the number of participants contributing to the mean (full analysis set). \*Estimated mean changes in body weight at week 68. Knop FK et al. Lancet 2023;402:705-719.

# Reducciones categóricas de peso corporal en la semana 68

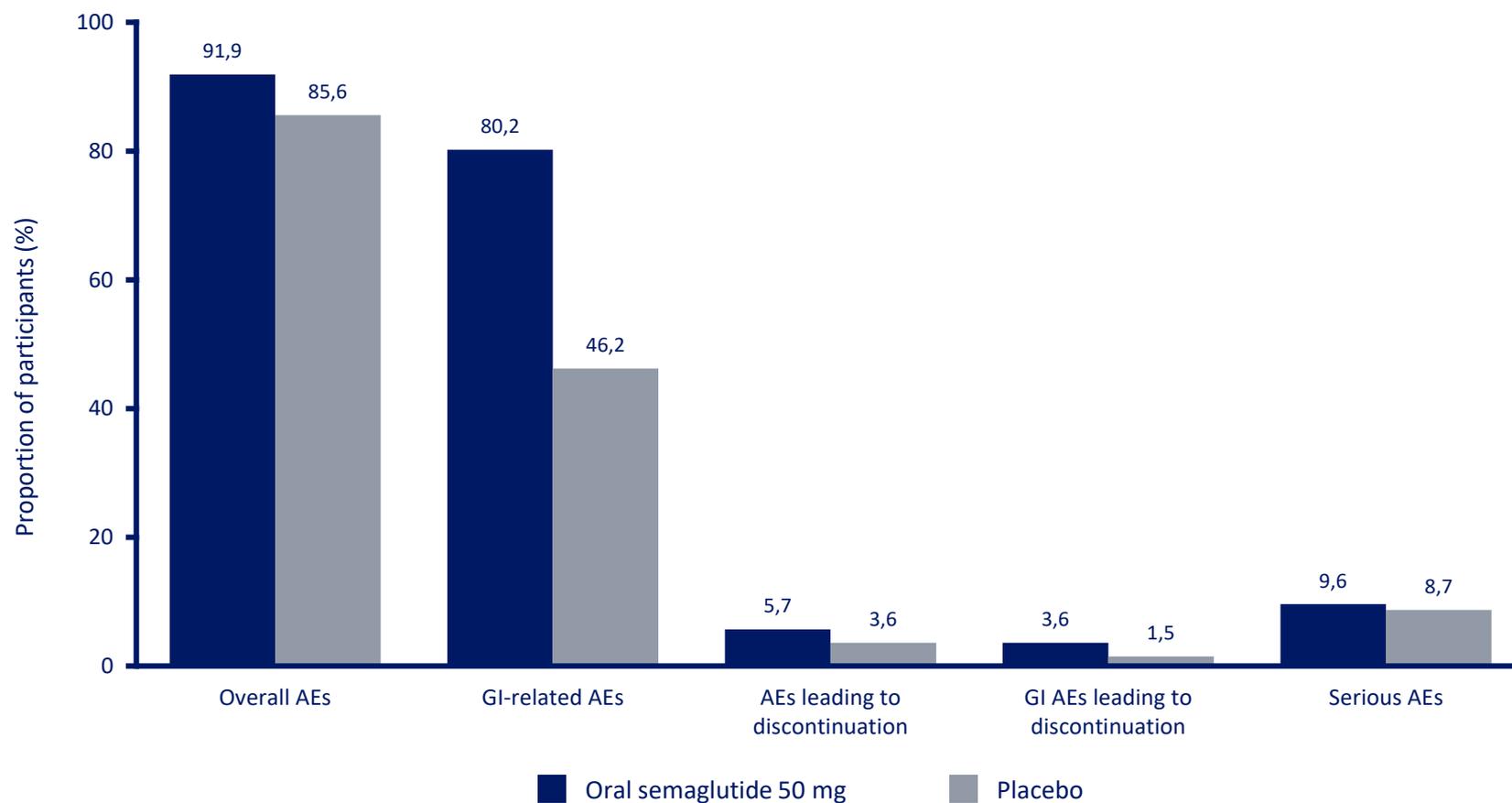
OASIS 1 study: Confirmatory secondary endpoints



The confirmatory secondary endpoints refer to the data obtained using the treatment policy estimand, per the statistical hierarchy. Observed data are for the in-trial (left) and on-treatment (right) observation periods. Data are from the full analysis set. CI, confidence interval; OR, odds ratio. Knop FK et al. Lancet 2023;402:705–719.

# Resumen de eventos adversos

OASIS 1 study: Safety and tolerability data



Data are observed (i.e. as measured) number of events from the on-treatment observation period (the time from the first dose of trial product to 49 days after the last dose for safety analyses, excluding any temporary interruptions) for the safety analysis set.  
AE, adverse event; GI, gastrointestinal.  
Knop FK et al. Lancet 2023;402:705–719.

# Eventos adversos comunes

## OASIS 1 study: Safety and tolerability data

	Oral semaglutide 50 mg (n=334)			Placebo (n=333)		
	N	No. of events	Event rate*	N	No. of events	Event rate*
Any adverse events	307 (91.9%)	2500	561.3	285 (85.6%)	1577	366.7
Serious adverse events	32 (9.6%)	44	9.9	29 (8.7%)	48	11.2
Adverse events leading to trial product discontinuation	19 (5.7%)	27	6.1	12 (3.6%)	17	4.0
Gastrointestinal disorders	12 (3.6%)	19	4.3	5 (1.5%)	7	1.6
Fatal events <sup>†</sup>	0	–	–	0	–	–
Adverse events reported in ≥10% of participants by MedDRA preferred term						
<b>Nausea</b>	<b>173 (51.8%)</b>	331	74.3	51 (15.3%)	64	14.9
COVID-19	120 (35.9%)	128	28.7	116 (34.8%)	122	28.4
Constipation	92 (27.5%)	123	27.6	50 (15.0%)	71	16.5
Diarrhoea	89 (26.6%)	169	37.9	56 (16.8%)	70	16.3
Vomiting	80 (24.0%)	154	34.6	12 (3.6%)	14	3.3
Decreased appetite	56 (16.8%)	61	13.7	24 (7.2%)	26	6.0
Dyspepsia	47 (14.1%)	64	14.4	17 (5.1%)	19	4.4
Headache	46 (13.8%)	80	18.0	29 (8.7%)	36	8.4
Nasopharyngitis	38 (11.4%)	54	12.1	49 (14.7%)	73	17.0
<b>Dysaesthesia (altered skin sensation)</b>	<b>42 (12.6%)</b>	62	13.9	4 (1.2%)	4	0.9

Data are for the safety analysis set from the on-treatment observation period (the time from the first dose of trial product to 49 days after the last dose for safety analyses, excluding any temporary interruptions) for the safety analysis set, unless stated otherwise.

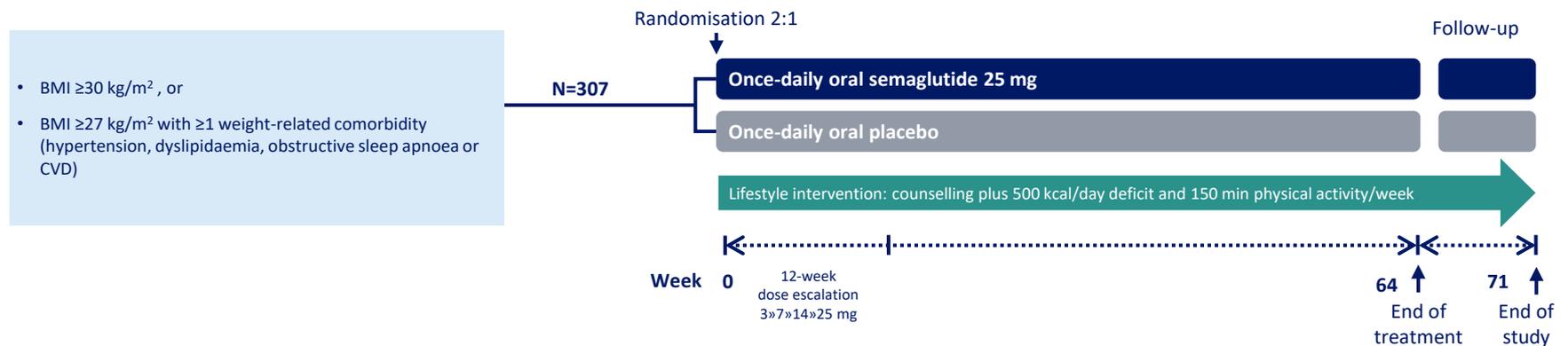
\*Number of events per 100 patient-years; <sup>†</sup>Data are from the in-trial observation period (the time from randomisation to the last contact with a study site, regardless of trial product discontinuation or use of other weight-lowering therapies [i.e. medications or bariatric surgery]).

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities (version 25.1).

Knop FK et al. Lancet 2023;402:705–719.

# OASIS 4 semaglutida 25 mg oral (Fase 3b)

NN9932-4954



## Study information

- Randomised, double-blind, placebo-controlled
- 4-week dose escalation steps: 3 mg » 7 mg » 14 mg » 25 mg
- Treatment duration 64 weeks
- Follow-up 7 weeks

## Study objective

- To confirm superiority of once-daily oral semaglutide 25 mg versus placebo\* on weight loss in participants with overweight or obesity

## Primary endpoint (baseline to week 64)

- Change in body weight from baseline; body weight reduction  $\geq 5\%$

## Confirmatory secondary endpoints (baseline to week 64)

- Body weight reduction  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$  and  $\geq 20\%$
- Change in IWQOL-Lite-CT Physical Function score

\*As an adjunct to lifestyle intervention.

BMI, body mass index; CVD, cardiovascular disease; IWQOL-Lite-CT, Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version.

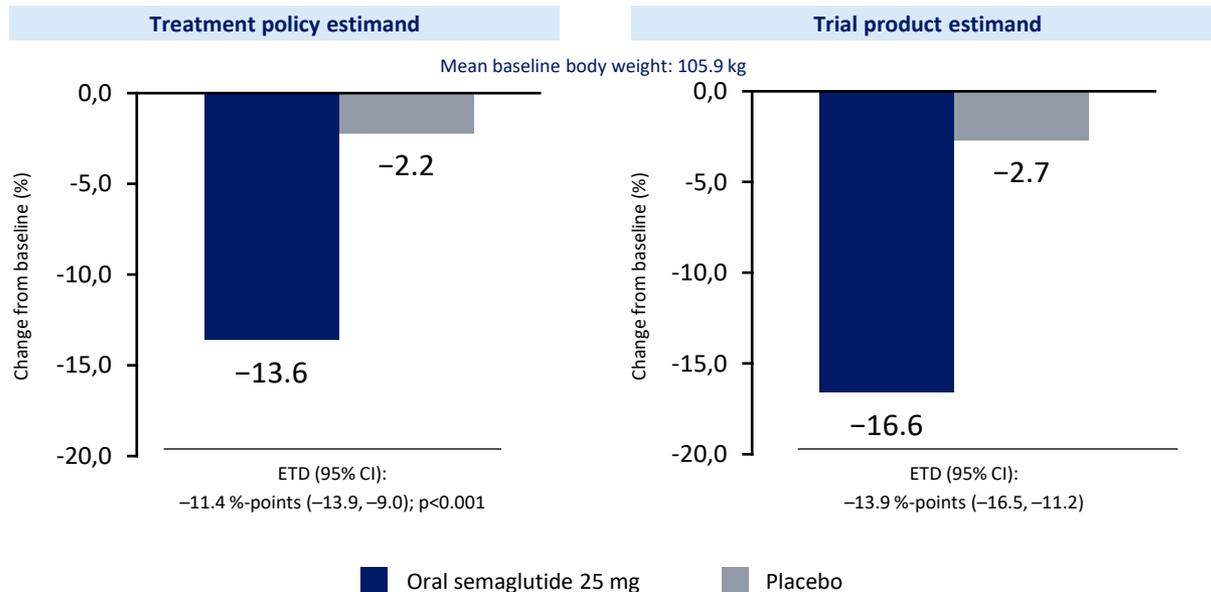
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05564117.

Wharton S et al. N Engl J Med 2025; 393:1077-1087.

# Cambio en el peso corporal (%) en la semana 64

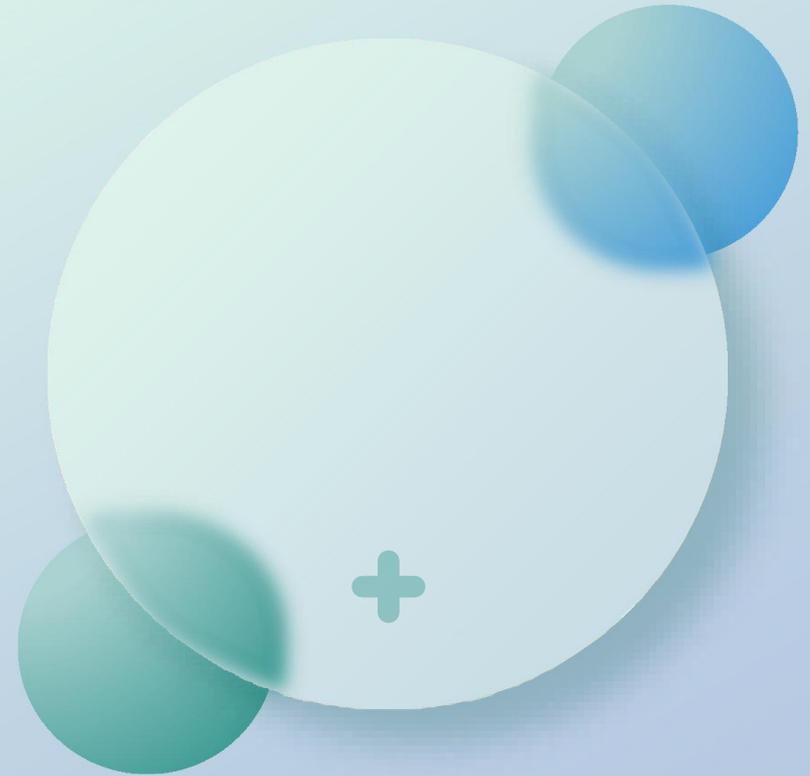
OASIS 4 study: Primary endpoint

Significantly greater body weight reduction for oral semaglutide 25 mg versus placebo



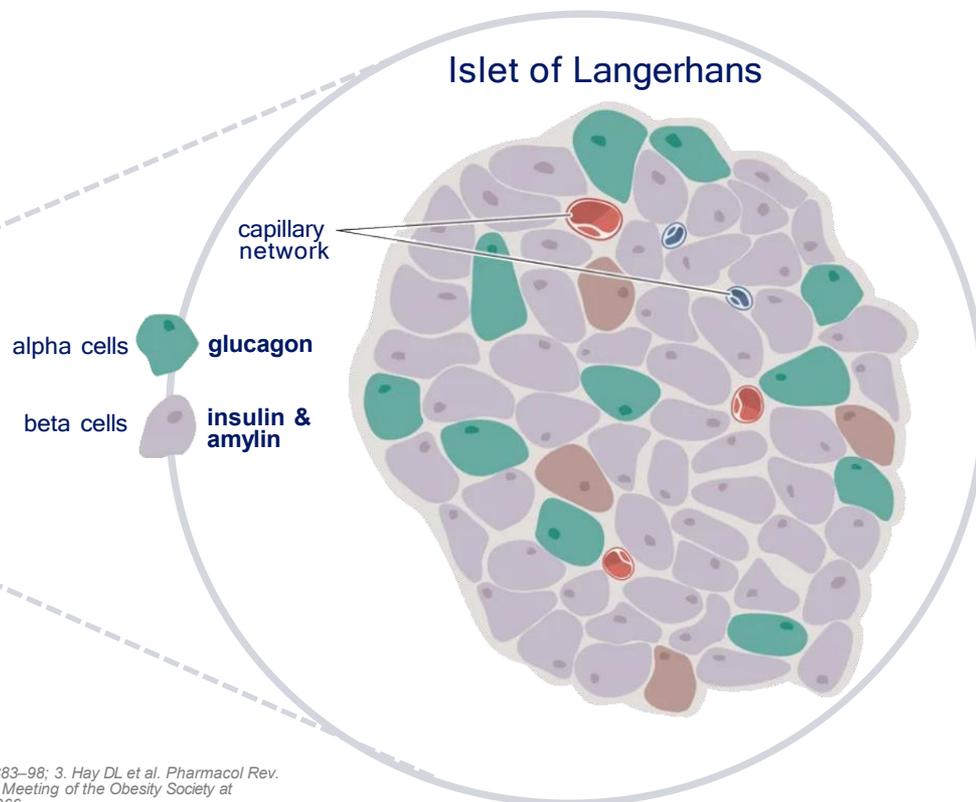
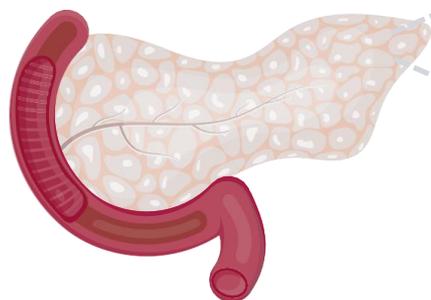
Estimated mean percentage change in body weight from baseline for participants in the full analysis set for the treatment policy (left) and trial product (right) estimands. CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference. Wharton S et al. *N Engl J Med* 2025; 393:1077-1087.

# CagriSema



# La amilina es una hormona estimulada por nutrientes (NuSH)<sup>1-6</sup>

**Cosecretada junto a la insulina en células pancreáticas\* en respuesta rápida a la ingesta de alimentos<sup>1,2</sup>**



*\*Lesser degree of amylin expression in the brain, spinal ganglia, stomach and developing kidney.*

1. Jastreboff AM et al. *Annu Rev Med.* 2023;74:125–39; 2. Bower RL and Hay DL. *Br J Pharmacol.* 2016;173(12):1883–98; 3. Hay DL et al. *Pharmacol Rev.* 2015;67:564–600; 4. Lutz T. *Endocrine Abstracts.* 2022;86:S2.1; 5. Lundh S et al. Poster presented at 40th Annual Meeting of the Obesity Society at ObesityWeek®. 2022. Poster #174, November 1-4, 2022, San Diego, CA; 6. Boccia L et al. *Peptides.* 2020;132:170366.

Image adapted from Encyclopaedia Britannica, Inc. <https://www.britannica.com/science/islets-of-Langerhans>. Accessed November 2024.

# Los efectos de la amilina son multifactoriales

## Glucose regulation

- ↑ Responsiveness to leptin<sup>1</sup>
- ↓ Glucagon secretion<sup>1,4,12</sup>
- Improves insulin sensitivity<sup>13</sup>

## Appetite regulation (both homeostatic and hedonic feedback systems)

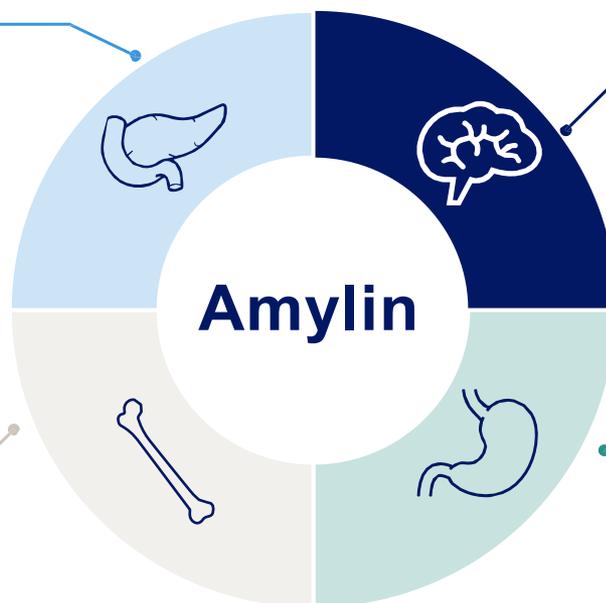
- ↓ Appetite<sup>1,2</sup>
- ↓ Energy intake<sup>1-4</sup>
- ↑ Satiety<sup>1-5</sup>
- ↑ Partially restores leptin responsiveness<sup>14</sup>

## Bone regulation

- Inhibition of resorption<sup>7-9</sup>
- Bone formation<sup>9-11</sup>

## GI tract

- ↓ Gastric acid secretion<sup>1,4,6</sup>
- ↓ Gastric emptying<sup>1,4,6,15</sup>

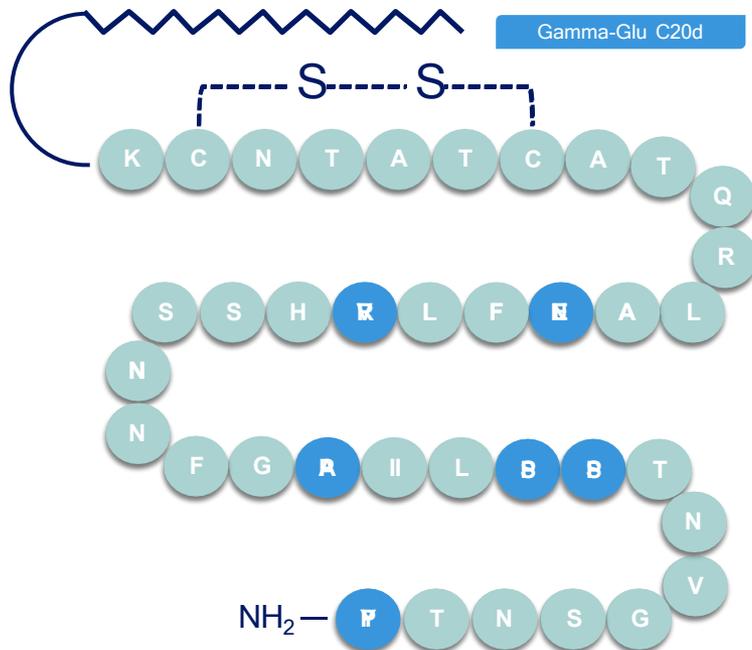


**Amylin**

GI, gastrointestinal.

1. Hay DL et al. *Pharmacol Rev*. 2015;67:564–600; 2. Lutz TA et al. *Physiol Behav*. 1994;55:891–95; 3. Morley JE et al. *Am J Physiol*. 1994;267:R178–84; 4. Lutz TA et al. *Curr Drug Targets*. 2005;6:181–89; 5. Boyle CN et al. *Mol Metab*. 2018;8:203–10; 6. Young AA et al. *Diabetologia*. 1995;38:642–48; 7. Cornish Jet et al. *Bone*. 2001;29(2):162–8; 8. Horcajada-Molteni MN et al. *J Endocrinol*. 2000;165(3):663–8; 9. Horcajada-Molteni MN et al. *J Bone Miner Res*. 2001;16(5):958–65; 10. Cornish Jet et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;207(1):133–9; 11. Romero DF et al. *Calcif Tissue Int*. 1995;56(1):54–61; 12. Gedulin BR et al. *Metab Clin Exp*. 1997;46:67–70; 13. Kusakabe T et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;302(8):E924–31; 14. Trevaskis JL et al. *Endocrinology*. 2006;149:5679–87; Bak N et al. Presented at the American Diabetes Association (ADA) 85th Scientific Sessions, June 20–23, 2025, Chicago, IL, USA. Abstract #2025-LB-6564-Diabetes.

# La cagrilintida es un análogo de la amilina humana de acción prolongada



31 shared amino acids of 37 in sequence = 83.7%.

Glu, glutamic acid; t<sub>1/2</sub>, half-life.

1. Kruse T et al. *JMed Chem.* 2021;64(15):11183–94; 2. Enebo LB et al. *Lancet.* 2021;397:1736–48.

## Cagrilintide / AM8331,2

- ◀ **84% homología** con amilina humana nativa
- ◀ Reversible unión a la **albumina**.
- ◀ t<sub>1/2</sub> de aprox. 80 horas (7-8 días)
- ◀ El propósito de las sustituciones de aminoácidos es garantizar la **estabilidad** de la molécula

# REDEFINE 1

## FASE 3

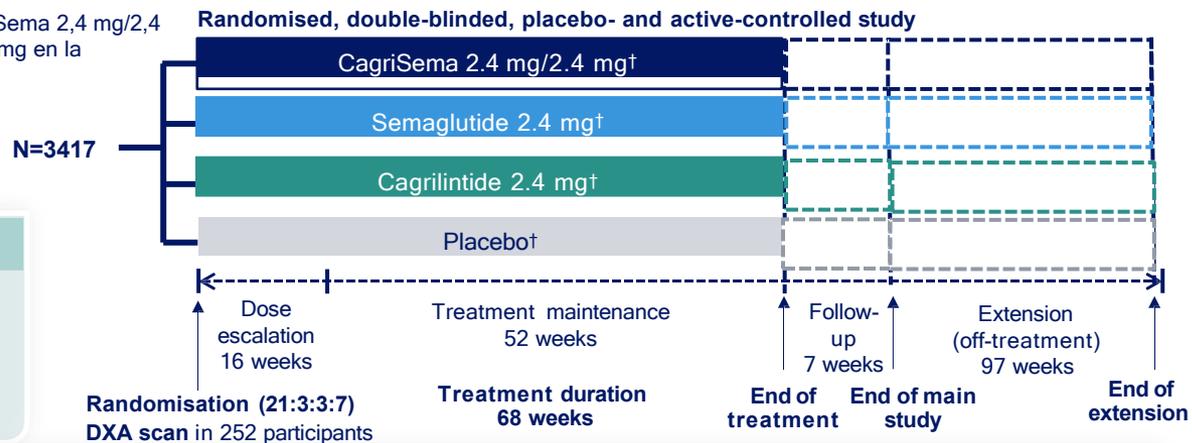


### Fundamento:

La justificación del estudio REDEFINE 1 fue investigar la **eficacia y seguridad de la combinación de CagriSema 2,4 mg / 2,4 mg** (cagrilintida 2,4 mg y semaglutida 2,4 mg) una vez a la semana administrada por vía subcutánea (s.c.) en participantes que viven con sobrepeso u obesidad.

# REDEFINE 1:

**Objetivo del estudio:** Confirmar la superioridad de CagriSema 2,4 mg/2,4 mg frente a placebo, semaglutida 2,4 mg y cagrilintida 2,4 mg en la reducción de peso corporal



## Key inclusion criteria

- Male or female
- ≥18 years
- BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>,
- Or ≥27 kg/m<sup>2</sup> with ≥1 comorbidity

## Key exclusion criteria

- History of type 1 or type 2 diabetes or HbA<sub>1c</sub> ≥6.5%

## Key endpoints

### Co-primary: (vs placebo)

- Relative change (%) in body weight from baseline to week 68
- Proportion of participants who achieve ≥5% body weight loss from baseline to week 68

### Confirmatory secondary:

- Proportion of participants who achieve ≥20%, ≥25%, ≥30% body weight loss from baseline to week 68, vs placebo
- Relative change in body weight from baseline to week 8 and week 20, vs placebo
- Relative change in body weight vs monotherapies from baseline to week 68
- Change from baseline to week 68 in waist circumference, SBP and physical function,<sup>‡</sup> vs placebo

### Safety:

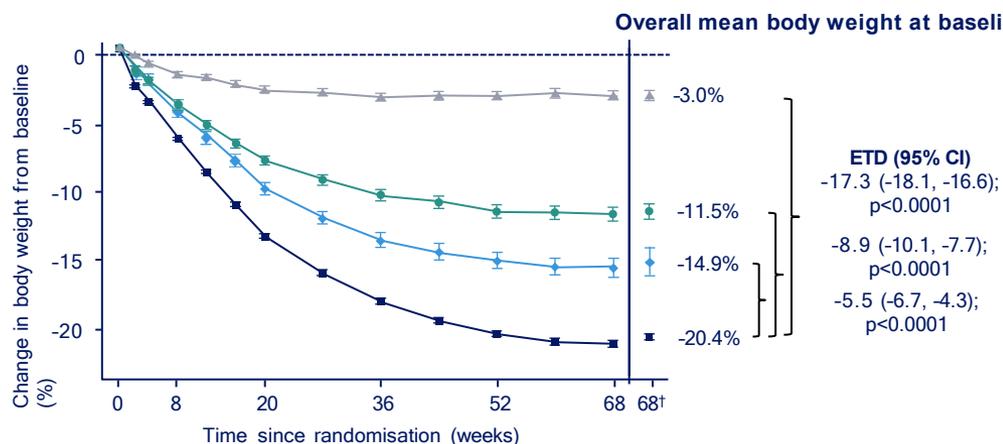
- Number of TEAEs to week 75
- Number of TESAEs to week 75

<sup>†</sup>As an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity in adults with obesity or overweight during main phase only; <sup>‡</sup>IWQOL-Lite-CT Physical Function and SF-36v2 Physical Functioning. BMI, body mass index; DXA, dual energy-Xray absorption; HbA<sub>1c</sub>, glycated haemoglobin; IWQOL-Lite-CT, Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials version; SF-36v2, Short Form 36-item Health Survey version 2; SBP, systolic blood pressure; TEAE, treatment emergent adverse event; TESAe, treatment emergent serious adverse event. NCT05567796. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05567796>. Accessed June 2025. Garvey WT et al. *New Engl JMed* 2025; 14:393(7):635-647

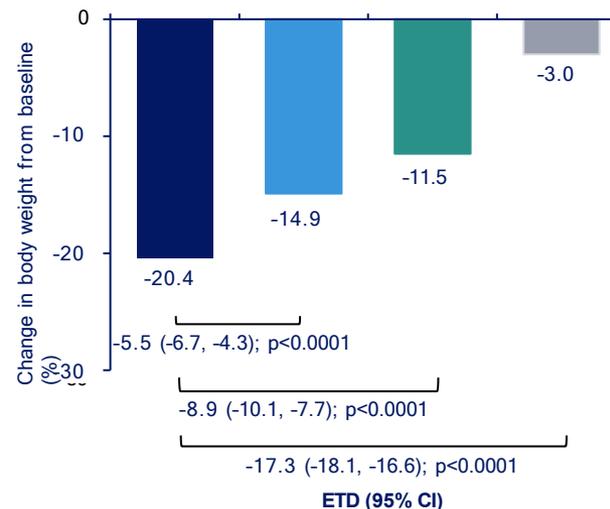
# Cambio en el peso corporal

## REDEFINE 1

Change in body weight over time



Percentage change in body weight at week 68



CagriSema 2.4 mg/2.4 mg	2108	2082	2037	2015	1992	1985	2108
Semaglutide 2.4 mg	302	298	291	287	289	280	302
Cagrilintide 2.4 mg	302	300	292	293	286	284	302
Placebo	705	691	660	628	590	597	705

■ CagriSema 2.4 mg/2.4 mg   ■ Semaglutide 2.4 mg   ■ Cagrilintide 2.4 mg   ■ Placebo

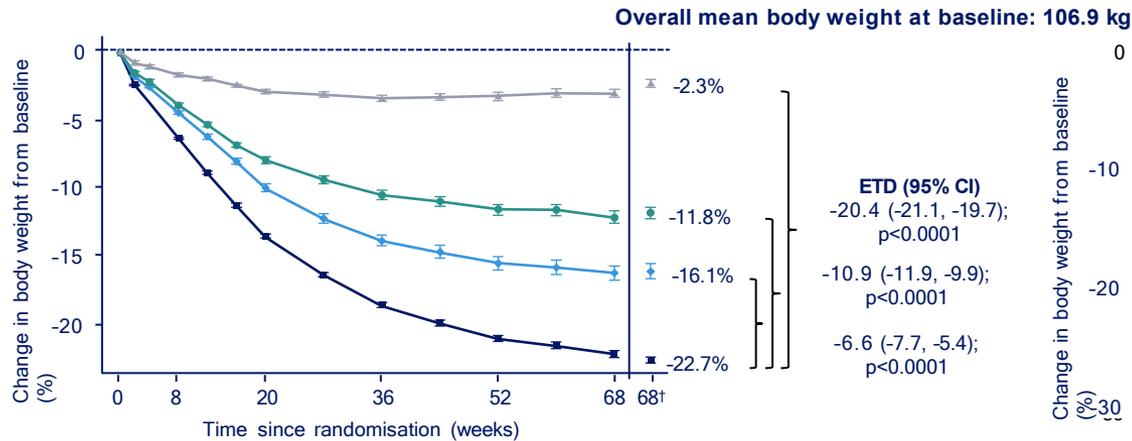
Observed data are from the in-trial period; error bars are +/- standard error of the mean. Estimated means, ETDs and corresponding CIs are for the treatment policy estimand. Lower panel shows numbers of participants contributing to the mean. †Estimated means.

CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference.  
 Garvey WT et al. *New Engl J Med* 2025; 14:393(7):635-647

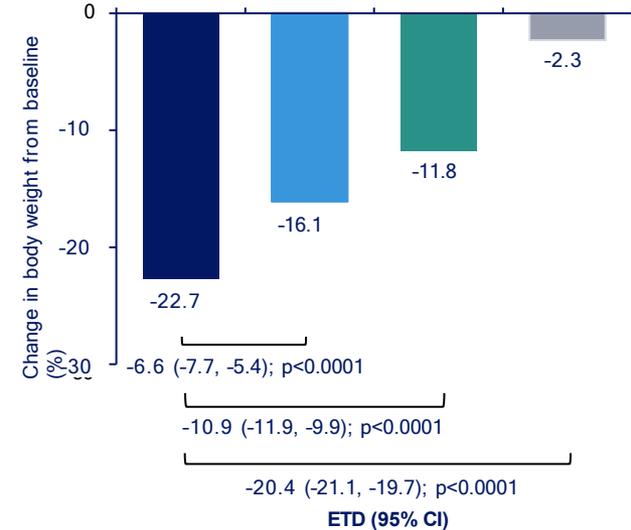
# Cambio en el peso corporal

## REDEFINE 1

Change in body weight over time



Percentage change in body weight at week 68



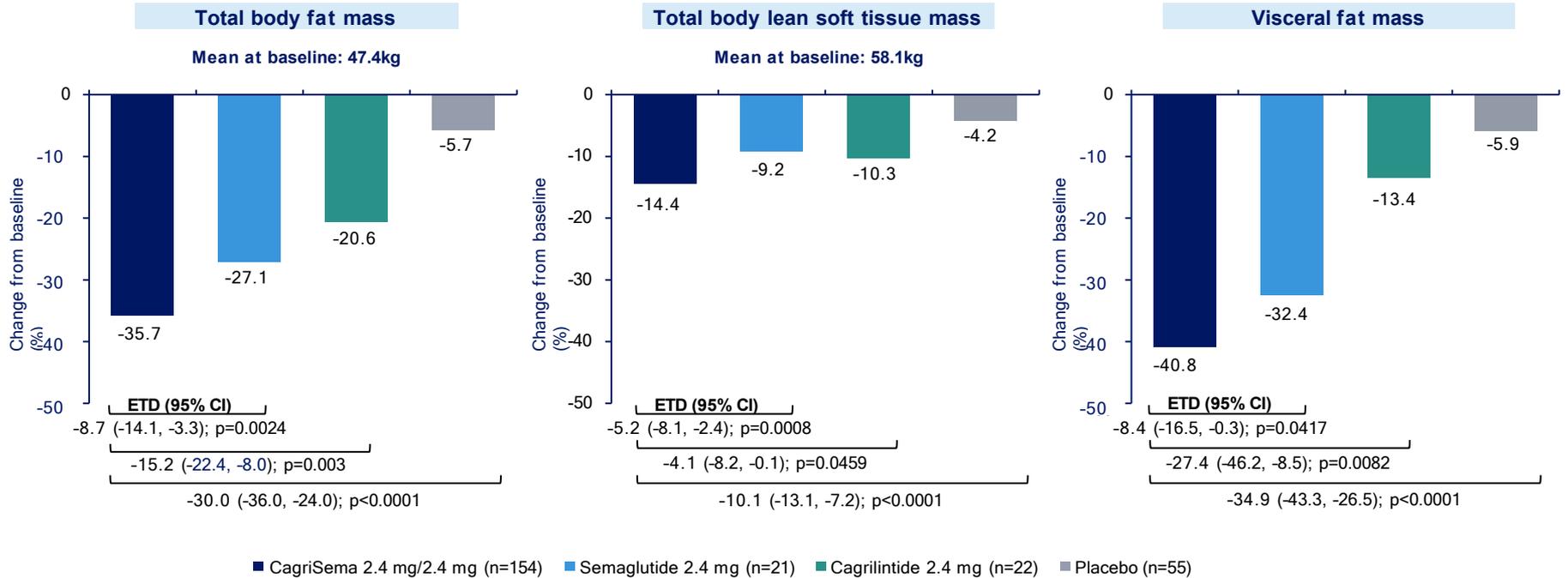
CagriSema 2.4 mg/2.4 mg	2108	2016	1837	1691	1586	1455	2108
Semaglutide 2.4 mg	302	290	269	253	238	220	302
Cagrilintide 2.4 mg	302	290	275	262	250	223	302
Placebo	705	672	619	551	487	452	705

■ CagriSema 2.4 mg/2.4 mg   ■ Semaglutide 2.4 mg   ■ Cagrilintide 2.4 mg   ■ Placebo

Observed data are from the on-treatment period; error bars are +/- standard error of the mean. Estimated means, ETDs and corresponding CIs are for the trial product estimand. Lower panel shows numbers of participants contributing to the mean.  
 †Estimated means.  
 CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference.  
 Garvey WT et al. *New Engl J Med* 2025; 14:393(7):635-647

# Cambio en la composición corporal (DXA, n=252)

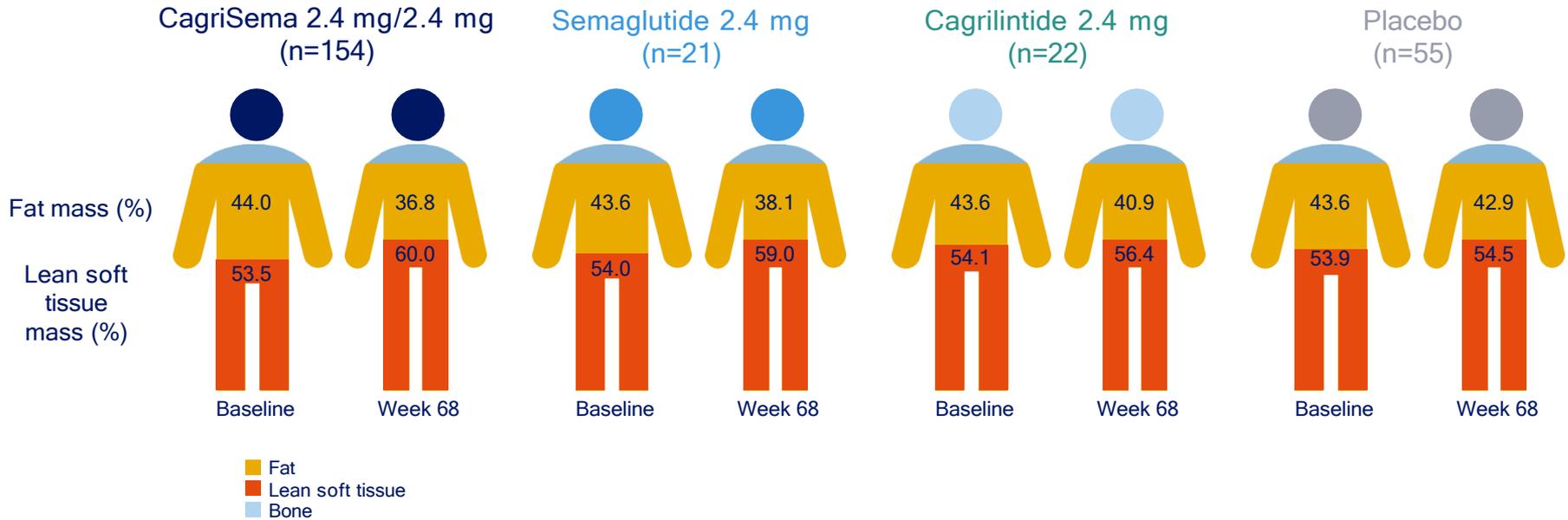
## REDEFINE 1



No mean at baseline is presented for visceral fat mass due to differences between equipment in the size of the area scanned for visceral fat assessment.  
CI, confidence interval; DXA, dual energy X-ray absorptiometry; ETD, estimated treatment difference.  
Garvey WT et al. *New Engl J Med* 2025; 14:393(7):635-647

# Cambio en la composición corporal (DXA)

## REDEFINE 1

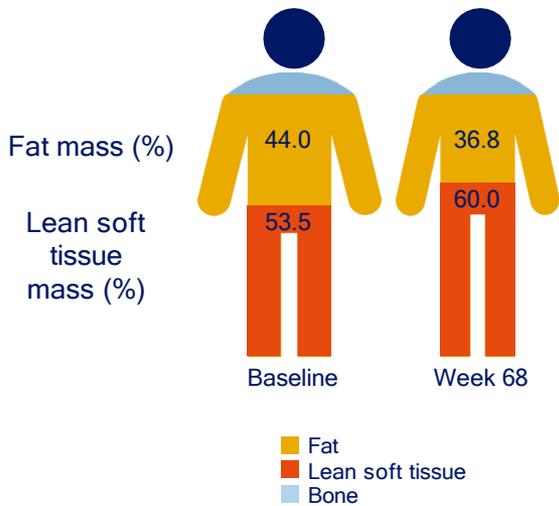


Percentage bone mass was not quantified. DXA, dual energy X-ray absorptiometry. Garvey WT et al. *New Engl J Med* 2025; 14:393(7):635-647

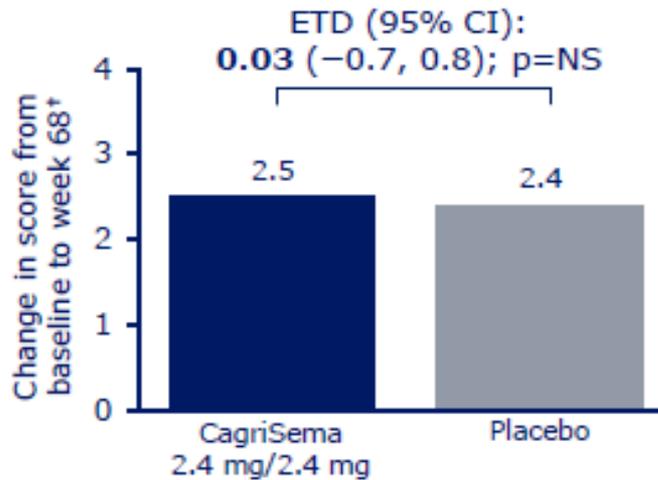
# Cambio en la composición corporal (DXA)

## REDEFINE 1

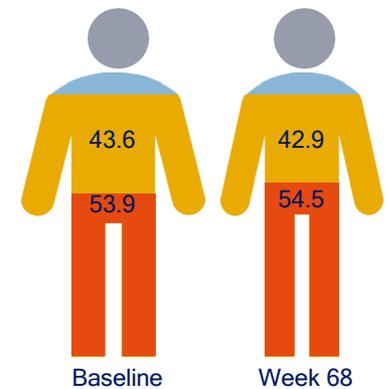
CagriSema 2.4 mg/2.4 mg  
(n=154)



### Sit-to-stand test



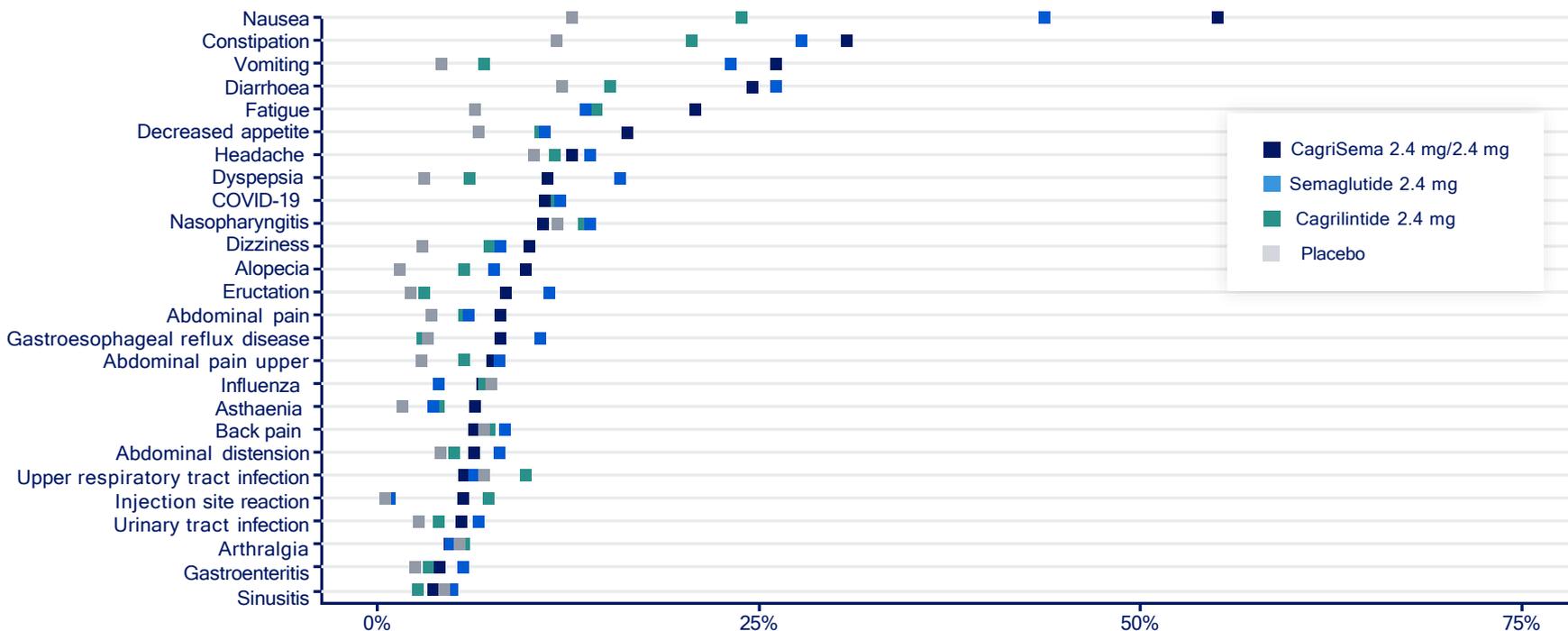
Placebo  
(n=55)



Percentage bone mass was not quantified. DXA, dual energy X-ray absorptiometry. Garvey WT et al. *New Engl J Med* 2025; 14:393(7):635-647

# Eventos adversos (≥5%)

## REDEFINE 1



Data are from the safety analysis set from the on-treatment period. Adverse events for all treatment groups if any group has 5% or more of participants with event, sorted in descending order by preferred term based on the percentage of participants in the CagriSema 2.4 mg/2.4 mg group. MedDRA version 27.0.

% percentage of participants experiencing at least one adverse event with onset date during on-treatment period.

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.

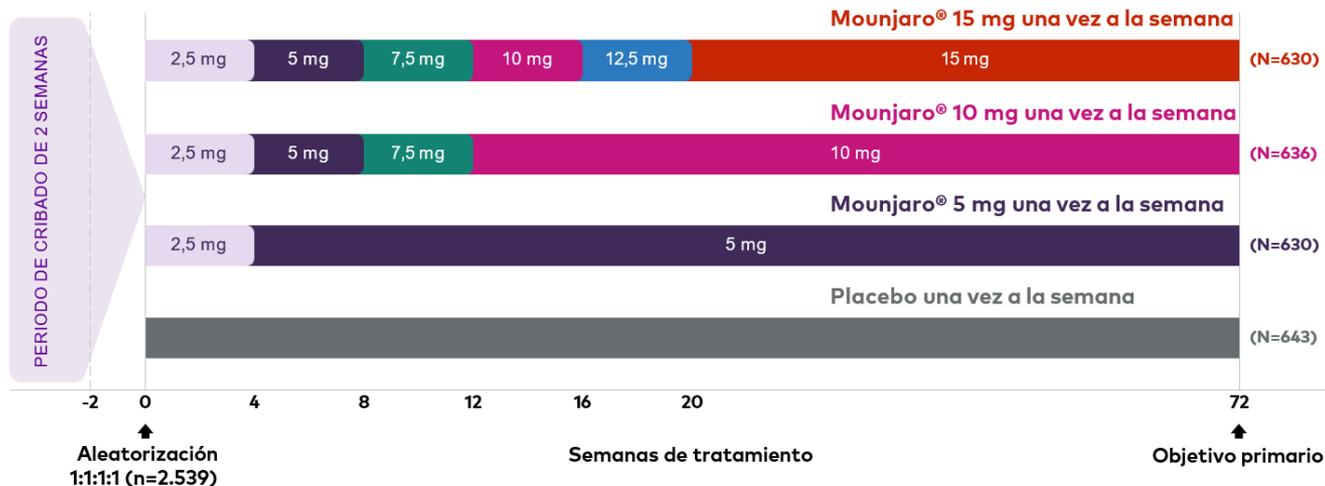
Data on file.



# SURMOUNT-1

Mounjaro® se evaluó en un ensayo clínico de fase III durante 72 semanas<sup>1</sup>

## Diseño del ensayo clínico SURMOUNT-1



SURMOUNT-1 incluyó **2.539 adultos** con:

- Un **IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>** o
- Un **IMC ≥27 kg/m<sup>2</sup>** y alguna comorbilidad relacionada con el peso (excepto DM2)<sup>1,2</sup>

Los participantes en todos los brazos, incluido el brazo placebo, recibieron instrucciones para:



Seguir una **dieta baja en calorías (-500kcal)**



Aumento **actividad física** (150min/sem)<sup>1,2</sup>

Mounjaro® y placebo se administraron por vía subcutánea como complemento de una dieta hipocalórica y un aumento de la actividad física.<sup>1</sup>

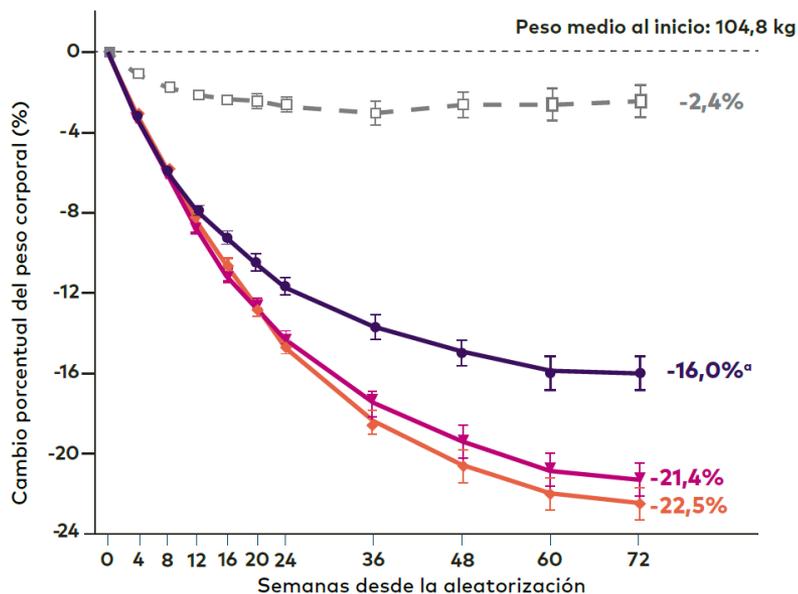
IMC: Índice de masa corporal.

1. Jastreboff AM, et al. N Engl J Med. 2022;387(3):205-216. 2. Ficha técnica de Mounjaro® disponible en: <https://image.mc.lilly.com/lib/fe8c127270660c7571/m/12/b90bd414-654c-4aae-a2d2-6c27a2c922e4.pdf>.

# SURMOUNT-1

Mounjaro® demostró una disminución media del peso de hasta un 22,5% con la dosis de 15 mg<sup>1,2\*</sup>

% de cambio en el peso corporal en el tiempo:<sup>1,2</sup>



**23,6 kg<sup>a</sup>** disminución media del peso corporal

con Mounjaro® 15 mg a las 72 semanas<sup>1,2\*</sup>

- Mounjaro® 5 mg
- Mounjaro® 10 mg
- Mounjaro® 15 mg
- Placebo

\*Desde el inicio del tratamiento hasta la semana 72. <sup>a</sup>p<0,001 frente a placebo, ajustado por multiplicidad. Estimación de la eficacia, análisis MMRM, población ITTm (conjunto de análisis de la eficacia). Estudiado en adultos con obesidad (IMC de  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) o con sobrepeso (IMC de  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) con al menos una complicación relacionada con el peso, excluida la diabetes tipo 2. Todos los participantes recibieron una intervención sobre el estilo de vida que incluía una dieta reducida en calorías y un aumento de la actividad física. <sup>1</sup> IMC: Índice de masa corporal; ITTm: Población por intención de tratar modificada; MMRM: Modelo mixto de medidas repetidas.

1. Jastreboff AM, et al. N Engl J Med. 2022;387(3):205-216. 2. Ficha técnica de Mounjaro®. Disponible en <https://image.mclilly.com/lib/fe8c127270660c7571/m/12/b90bd414-654c-4aae-a2d2-6c27a2c922e4.pdf>.

# SURMOUNT-5

La eficacia y seguridad de Mounjaro® se compararon con las de Wegovy® en un ensayo de fase 3b durante 72 semanas<sup>1</sup>



SURMOUNT-5 fue un estudio de 72 semanas de duración, de fase 3b, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, abierto, controlado por comparadores, que evaluó la eficacia y seguridad de Mounjaro® (tirzepatida) 15 mg o MDT (10 mg o 15 mg) en comparación con Wegovy® (semaglutida) 2,4 mg o MDT (1,7 mg o 2,4 mg) en adultos con obesidad (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) o sobrepeso (IMC  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup>) con al menos una complicación relacionada con el peso (p. ej., hipertensión, dislipidemia), excluida la diabetes tipo 2.<sup>1</sup>

<sup>a</sup>Tratamiento recibido como complemento a una dieta baja en calorías y a un aumento de la actividad física<sup>1</sup>

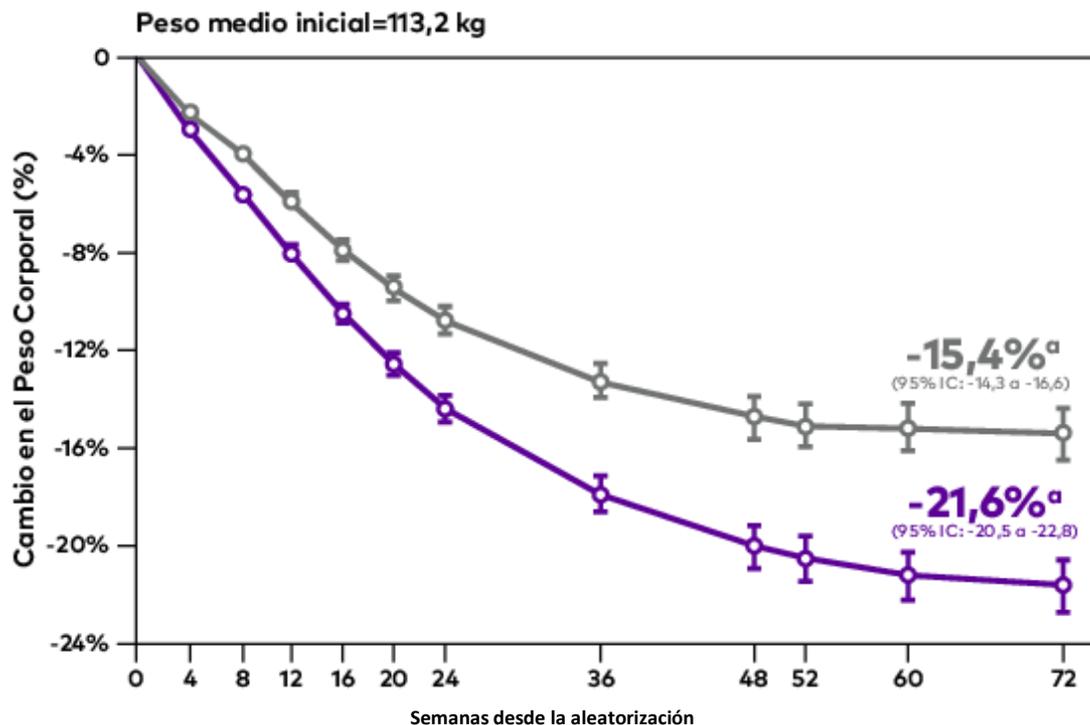
<sup>b</sup>Mounjaro® MDT fue de 10 mg o 15 mg; La MDT de Wegovy® fue de 1,7 mg o 2,4 mg.<sup>1</sup>

Las dosis de mantenimiento de tirzepatida indicadas en ficha técnica son 5 mg, 10 mg y 15 mg una vez a la semana.<sup>2</sup> La dosis de mantenimiento de semaglutida indicada en ficha técnica es 2,4 mg una vez a la semana.<sup>3</sup>

1. Aronne LJ, Bade Horn D, le Roux CW, et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2025;Epub1-58. doi:10.1056/NEJMoa2416394. 2. Ficha técnica de Mounjaro. Disponible en <https://image.mc.lilly.com/lib/fe8c127270660c7571/m/12/b90bd414-654c-4aae-a2d2-6c27a2c922e4.pdf>. 3. Ficha técnica de Wegovy. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/wegovy-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_es.pdf)

# SURMOUNT-5

Cambio porcentual medio del peso corporal desde la aleatorización hasta la semana 72<sup>1</sup>



\*\*Cambio porcentual del peso corporal a lo largo del tiempo desde la aleatorización hasta la semana 72 en participantes tratados con Mounjaro® MDT (10 mg o 15 mg) (n = 374) o Wegovy® MDT (1,7 mg o 2,4 mg) (n = 376): los participantes en tratamiento con Mounjaro® lograron una reducción media del 21,6% (IC del 95%: -20,5 a -22,8) en el peso corporal frente a una reducción media del 15,4% (IC del 95%: -14,3 a -16,6) con Wegovy®. El peso medio al inicio fue de 113,2 kg. <sup>a</sup>Los datos son el resultado de aplicar la media por mínimos cuadrados con intervalos de confianza del 95%.<sup>1</sup>

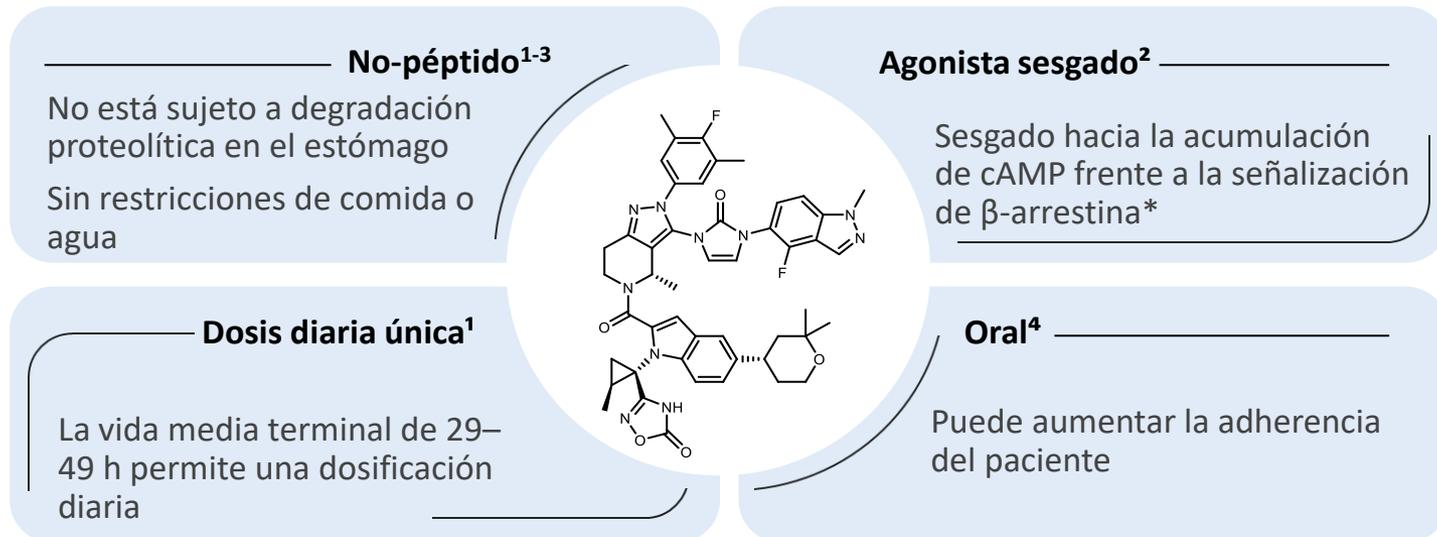
**IMC:** Índice de masa corporal; **ITTm:** Intención de tratar modificada; **MMRM:** Modelo mixto de medidas repetidas. **IC:** Intervalo de confianza; **MDT:** Máxima dosis tolerada.

1. Aronne LJ, Bade Horn D, le Roux CW, et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2025;Epub1-58. doi:10.1056/NEJMoa2416394. 2. Ficha técnica de Mounjaro. Disponible en <https://image.mc.lilly.com/lib/fe8c127270660c7571/m/12/b90bd414-654c-4aae-a2d2-6c27a2c922e4.pdf>. 3. Ficha técnica de Wegovy. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/wegovy-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_es.pdf)

# Orforglipron

CMAT-00555

## Agonista oral no peptídico del receptor del GLP-1



# Phase 3 Clinical Trials of Orforglipron in People with Obesity

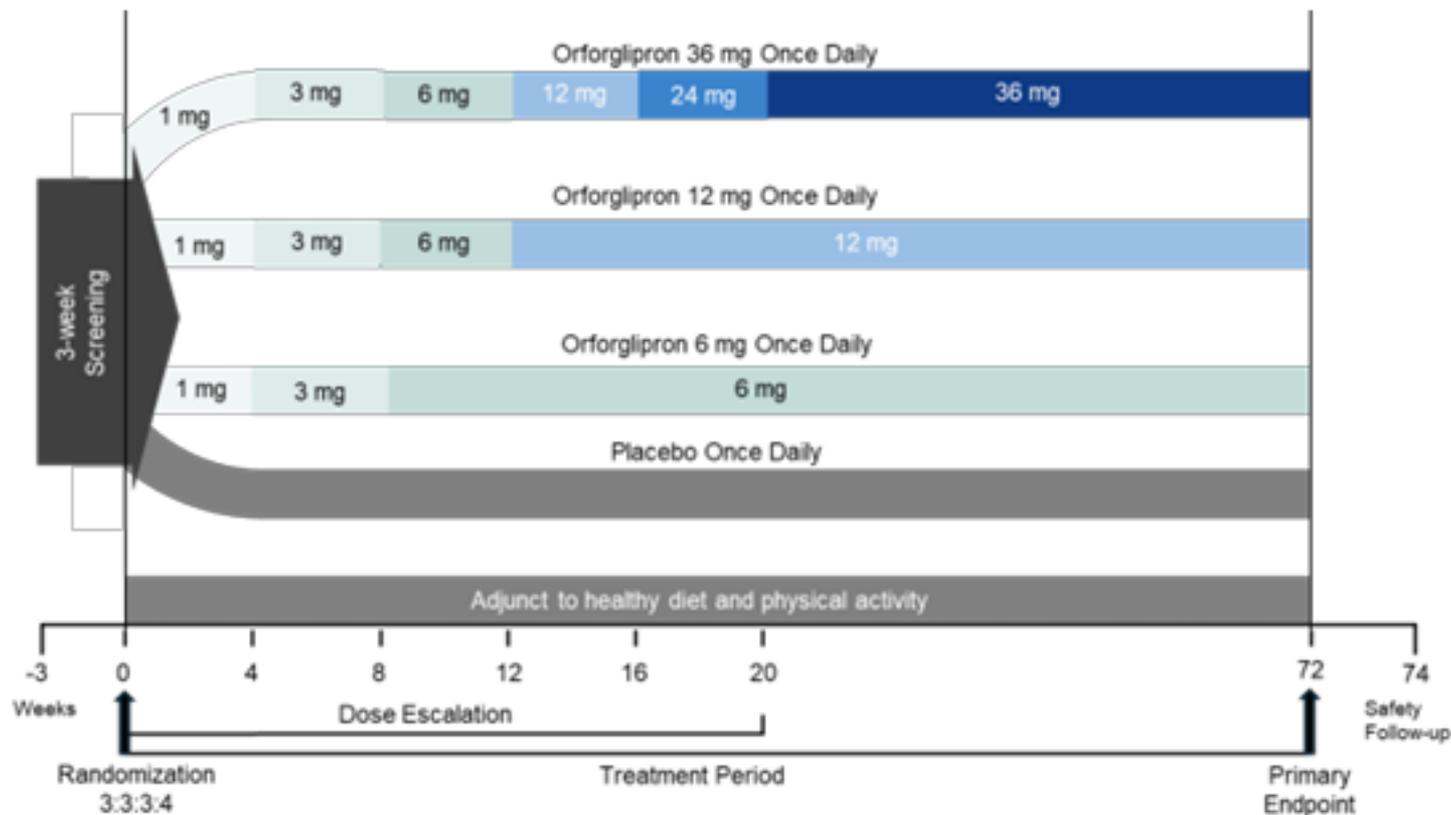


1. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-oral-glp-1-orforglipron-showed-compelling-efficacy-and>. Accessed August 7, 2025. 2. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05872620>. Accessed June 5, 2025. 3. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05931380>. Accessed June 5, 2025. 4. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06584916>. Accessed June 5, 2025. 5. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06649045>. Accessed June 5, 2025. 6. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06948422>. Accessed June 5, 2025. 7. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06672939>. Accessed June 5, 2025. 8. <https://medical.lilly.com/us/products/answers/what-orforglipron-clinical-trials-are-being-conducted-in-people-with-obesity-or-overweight-229918>. Accessed June 5, 2025.

OFG=Orforglipron; OSA=Obstructive Sleep Apnea; N=Number of Participants; PBO=Placebo.

# ATTAIN-1

Fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 72 semanas que compara la eficacia y seguridad de Orforglipron 6 mg, 12 mg y 36 mg con placebo en adultos con obesidad o sobrepeso con comorbilidades relacionadas con el peso.



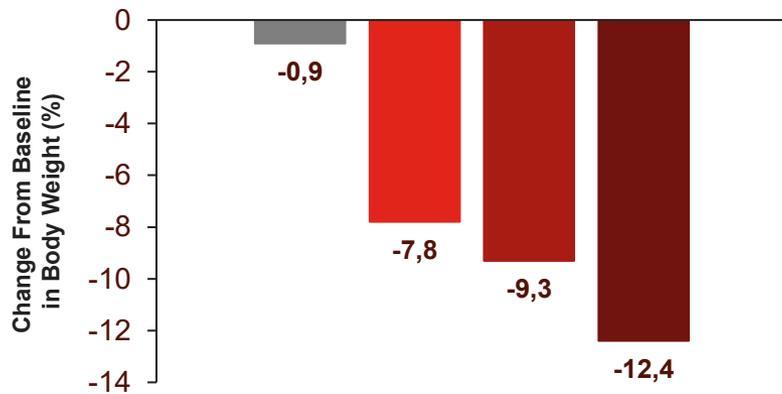
1. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-oral-glp-1-orforglipron-showed-compelling-efficacy-and>. Accessed August 7, 2025.

# ATTAIN-1

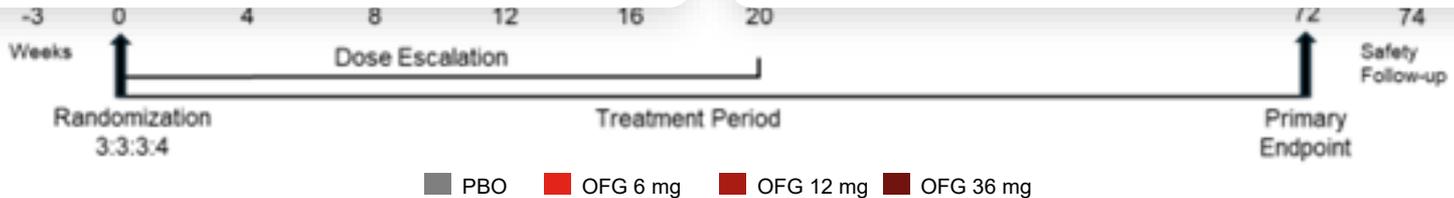
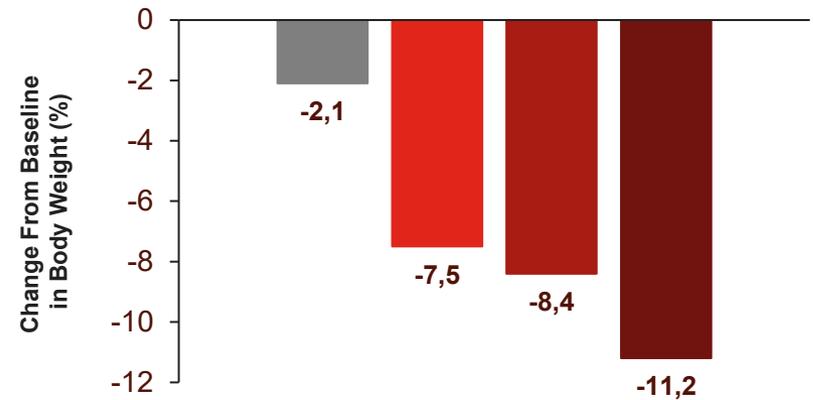
Fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 72 semanas que compara la eficacia y seguridad de Orforglipron 6 mg, 12 mg y 36 mg con placebo en adultos con obesidad o sobrepeso con comorbilidades relacionadas con el peso.

Al inicio, el peso corporal medio fue 103.2 kg y el IMC 37,0 kg/m<sup>2</sup>.

Efficacy Estimand (N=3127)



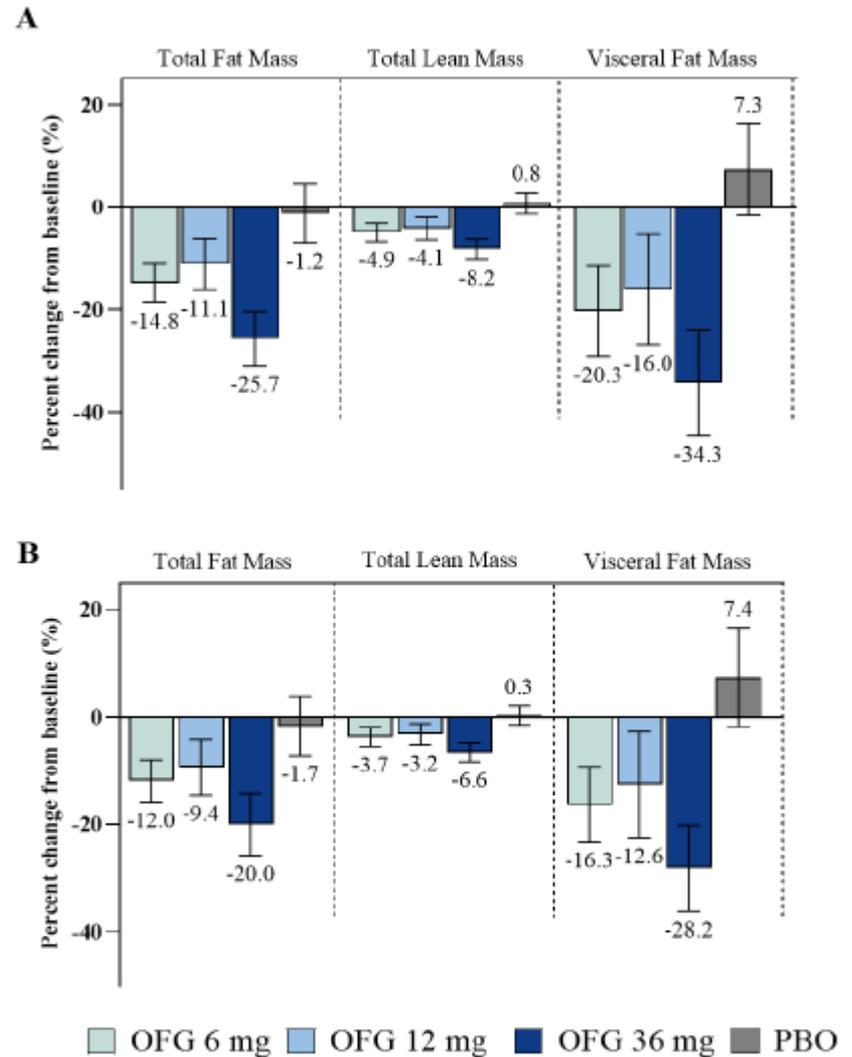
Treatment Regimen Estimand (N=3127)



1. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-oral-glp-1-orforglipron-showed-compelling-efficacy-and>. Accessed August 7, 2025.

# ATTAIN-1

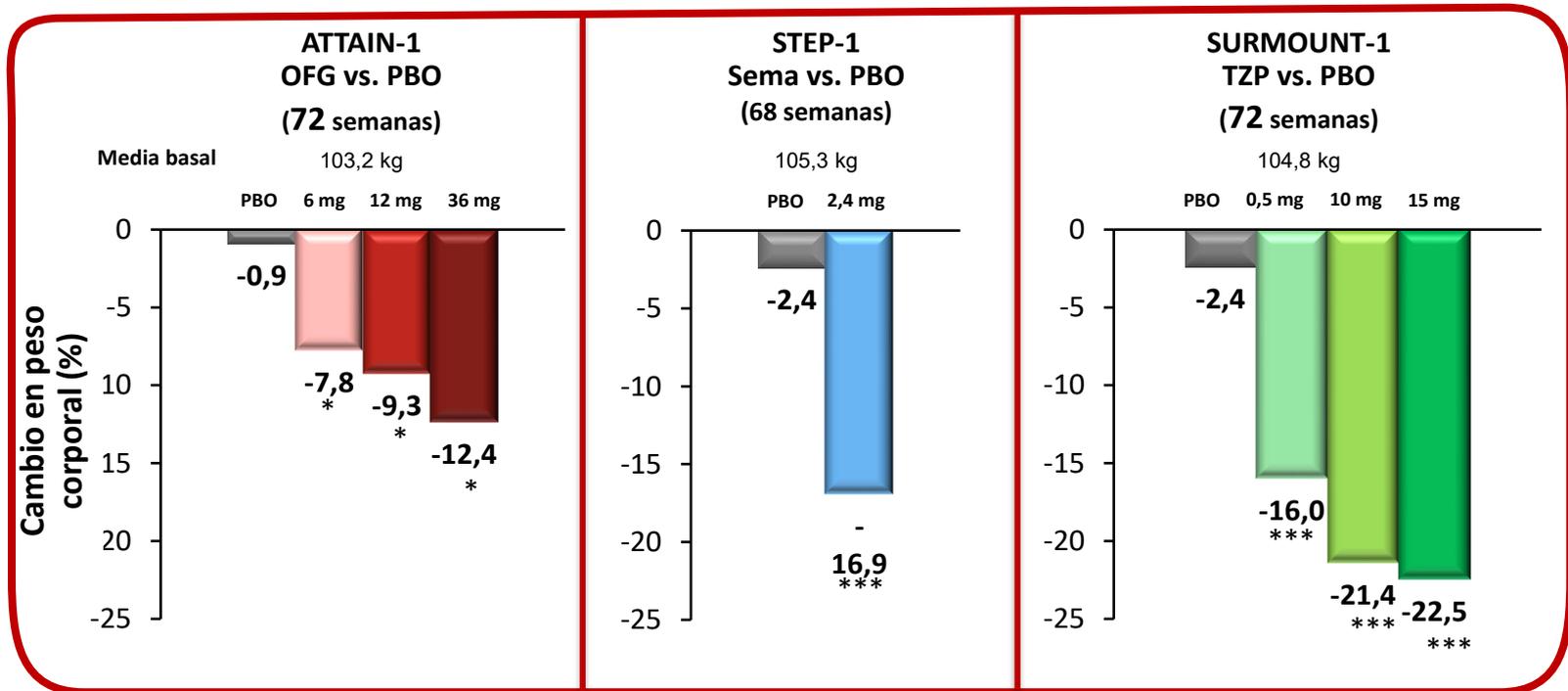
En el subgrupo de **171 pacientes sometidos a DXA**, los pacientes agrupados de los brazos de orforglipron presentaron un **cambio porcentual medio del -13,8 % en la masa grasa corporal total**, del **-4,5 % en la masa magra** y del **-19,0 % en la masa grasa visceral en la semana 72**, en comparación con cambios del **-1,7 %, 0,3 % y 7,4 %**, respectivamente, con placebo (**Fig. S8**). En los brazos agrupados de orforglipron, el **73,1 % de la reducción de peso corporal se debió a una pérdida de masa grasa** y el **26,9 % a una pérdida de masa magra**.



**Figure S8.** Change in body composition (A) Efficacy Estimand and (B) Treatment Regimen Estimand. Data are model-based estimates (MBE) and 95% confidence interval. The confidence intervals have not been adjusted for multiplicity and should not be used for hypothesis testing. Enrolled n=171; completers with both baseline and week 72 DXA n=140. MBE=model-based estimate.

# ATTAIN-1

Fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 72 semanas que compara la eficacia y seguridad de Orforglipton 6 mg, 12 mg y 36 mg con placebo en adultos con obesidad o sobrepeso con comorbilidades relacionadas con el peso.



Las comparaciones entre los diferentes estudios son subjetivas y necesitan ser validadas en ensayos head-to-head

\* p<0.05 frente a PBO.

EE=estimando de eficacia; OFG=orforglipton; PBO=placebo; Sema=semaglutida; TZP=tirzepatida

ATTAIN-1: [Lilly's oral GLP-1, orforglipton, delivers weight loss of up to an average of 27.3 lbs in first of two pivotal Phase 3 trials in adults with obesity | Eli Lilly and Company](#)

STEP 1: Wilding JPH et al. (2021) N Engl J Med; 384(11):989-1002

SURMOUNT-1: Jastreboff AM, et al. (2022) N Engl J Med. 387(3):205-216

# ATTAIN-1

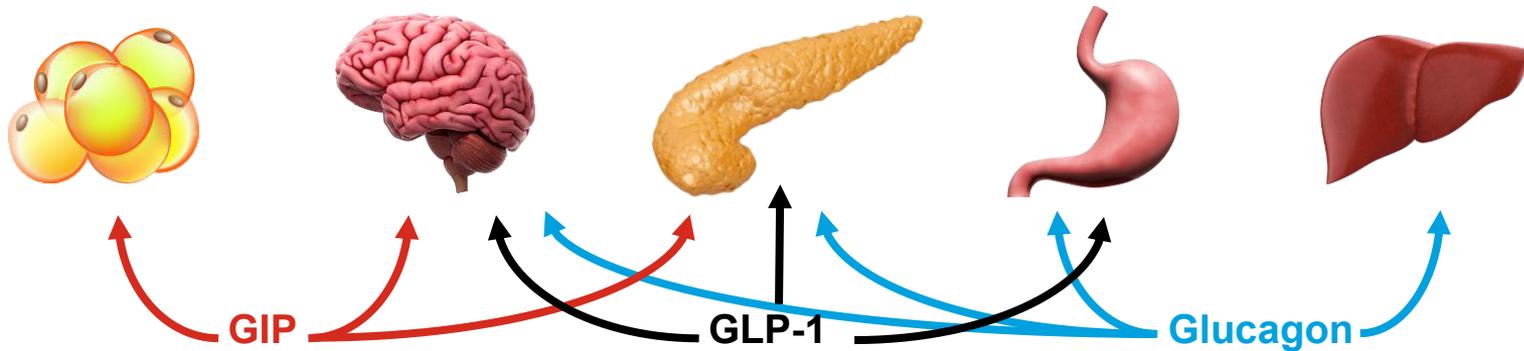
Los EA más comunes estaban relacionados con el tracto gastrointestinal y generalmente de gravedad leve a moderada.

Common AE	Placebo	Orforglipron 6 mg	Orforglipron 12 mg	Orforglipron 36 mg
Nausea(%)	10.4	28.9	35.9	33.7
Vomiting(%)	3.5	13.0	21.4	24.0
Constipation(%)	9.3	21.7	29.8	25.4
Diarrhea(%)	9.6	21.0	22.8	23.1
Dyspepsia(%)	5.0	13.0	16.2	14.1

	Placebo	Orforglipron 6 mg	Orforglipron 12 mg	Orforglipron 36 mg
Treatment discontinuation rates due to AEs (%)	2.6	5.1	7.7	10.3
Overall treatment discontinuation rates (%)	29.9	21.9	22.5	24.4

1. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-oral-glp-1-orforglipron-showed-compelling-efficacy-and>. Accessed August 7, 2025.

# Retatrutide: Triple GIP/GLP-1/Glucagon Receptor Agonist



## Adipose:

- ↑ Insulin sensitivity
- Improvements in lipid metabolism

## CNS:

- Appetite
- Decrease in nausea

## Islets:

- ↑ Insulin secretion
- ↑ Glucagon secretion

## CNS:

- Appetite

## Islets:

- ↑ Insulin secretion
- ↓ Glucagon secretion

## Stomach:

- Delayed gastric emptying

## CNS:

- ↑ Energy expenditure
- Appetite regulation

## Islets:

- ↑ Insulin secretion

## Stomach:

- Delayed gastric emptying

## Liver:

- ↑ Glycogenolysis
- ↑ Gluconeogenesis
- Improvements in lipid metabolism

CNS=Central Nervous System; GIP=Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide; GLP-1=Glucagon-like Peptide-1.

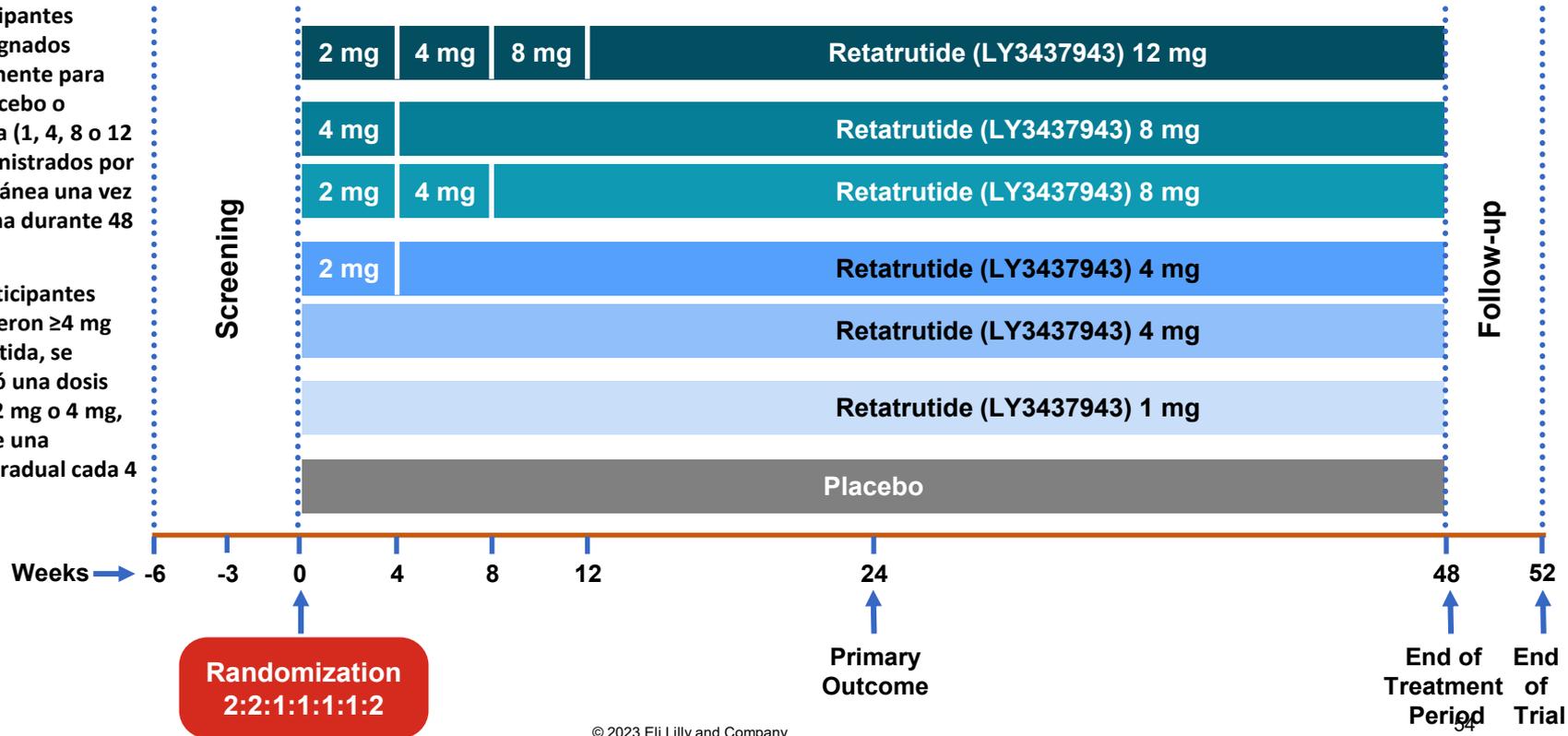
1. Hædersdal S, et al. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(6):321-335. 2. Hammoud R, Drucker DJ. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(4):201-216.

# Retatrutide

## Fase 2 Retatrutide en participantes con obesidad o sobrepeso + al menos 1 comorbilidad sin DM2.

Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

- 338 participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo o retatrutida (1, 4, 8 o 12 mg), administrados por vía subcutánea una vez por semana durante 48 semanas.
- En los participantes que recibieron  $\geq 4$  mg de retatrutida, se administró una dosis inicial de 2 mg o 4 mg, seguida de una escalada gradual cada 4 semanas.



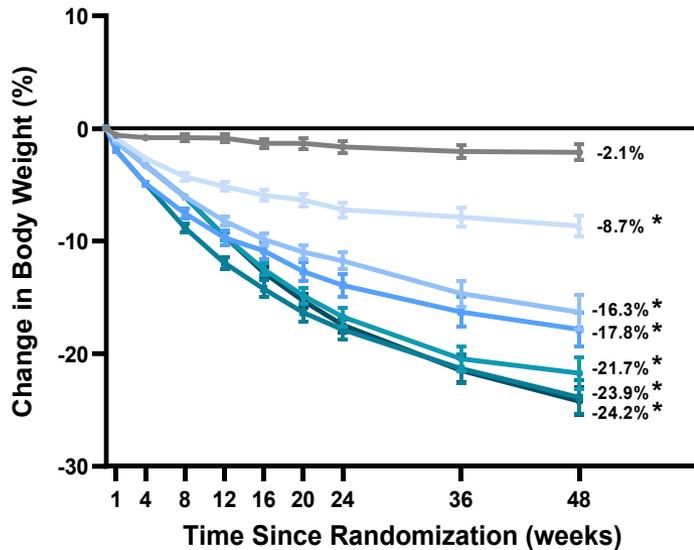
© 2023 Eli Lilly and Company

<sup>a</sup>Stratified by sex and BMI  $<36$  or  $\geq 36$  kg/m<sup>2</sup>.  
BMI=Body Mass Index; T2D=Type 2 Diabetes.  
Jastreboff AM, et al. *NEMJ*. 2023;(Accepted).

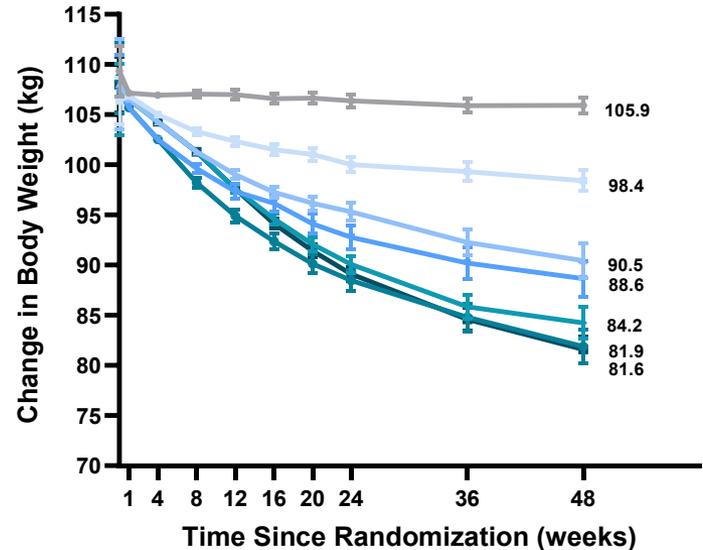
# Retatrutide

## Reducción de peso corporal

Percent Change in Body Weight From Baseline to week 48



Change in Body Weight From Baseline to week 48



\* $P < .001$  vs. placebo.

Note: Data are LSM (SE); Error bars indicate SE.

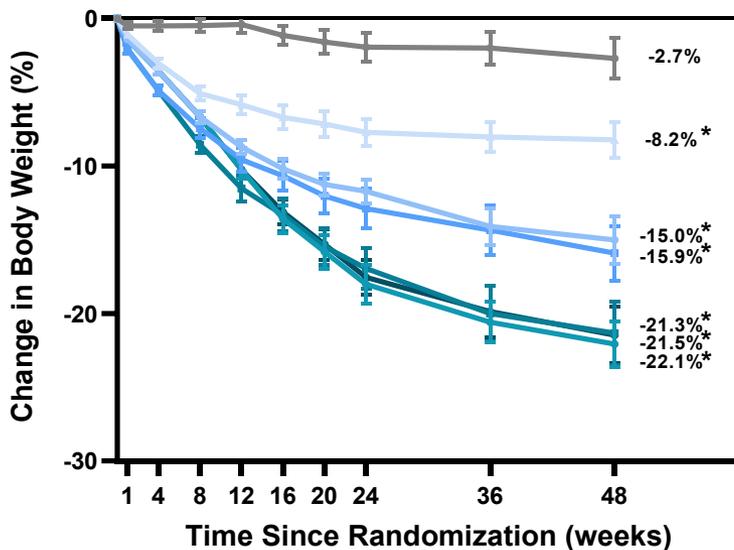
ID=Initial Dose; LSM=Least Squares Mean; Reta=Retatrutide; SE=Standard Error; T2D=Type 2 Diabetes.

Jastreboff AM, et al. *NEMJ*. 2023;(Accepted).

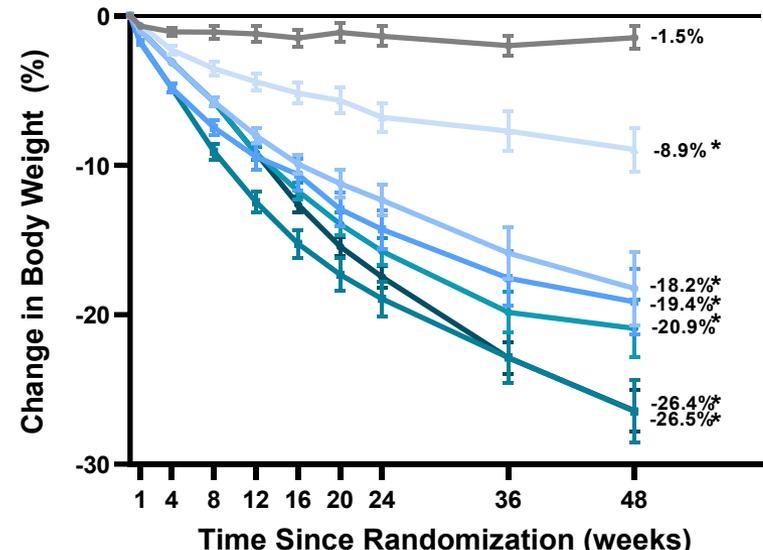
# Retatrutide

## Reducción de peso corporal en subgrupos según el IMC

Change in Body Weight From Baseline to week 48 in Participants With BMI <35 kg/m<sup>2</sup>



Change in Body Weight From Baseline to week 48 in Participants With BMI ≥35 kg/m<sup>2</sup>

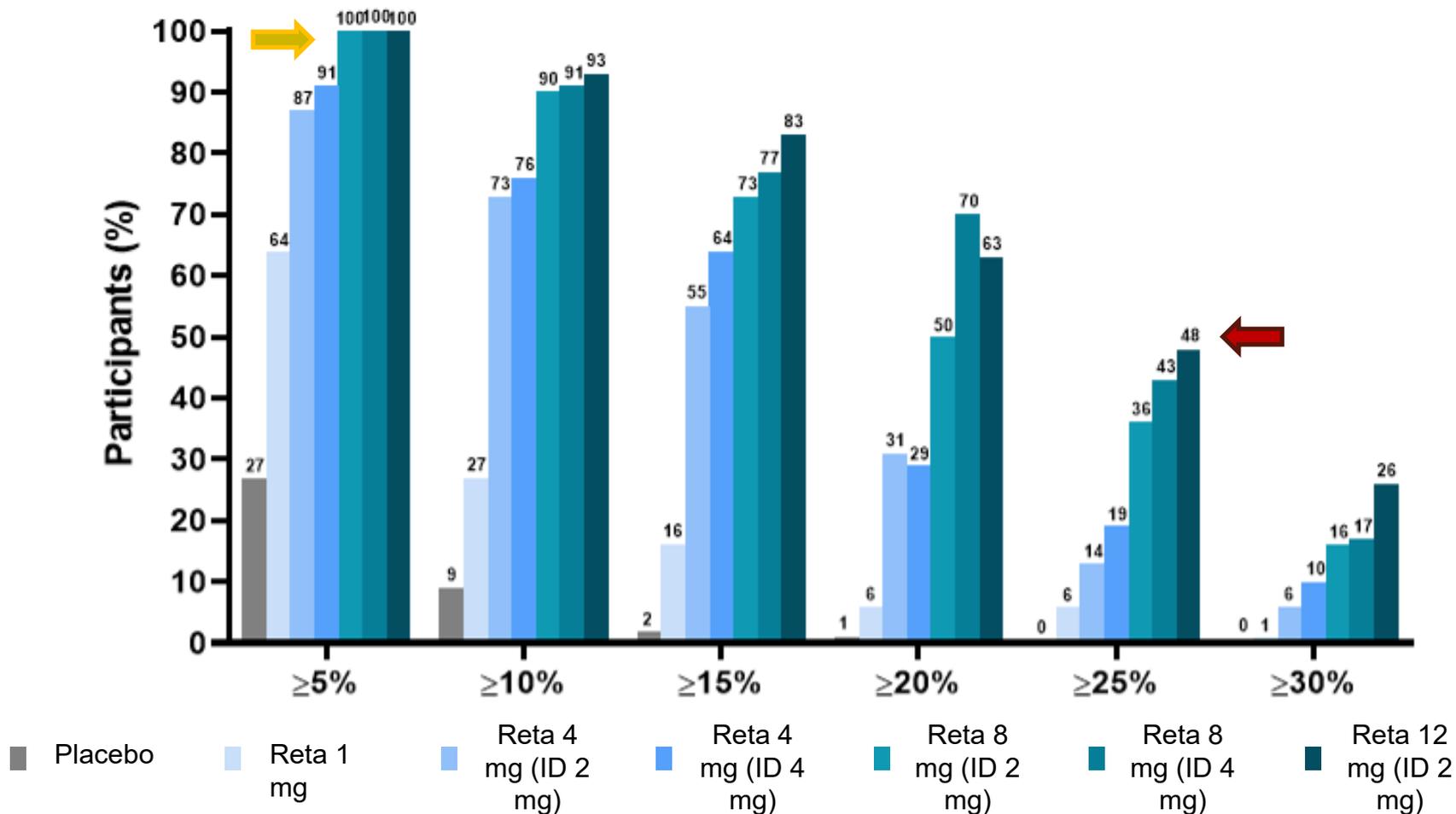


—●— Placebo   
 —●— Retatrutide 1 mg   
 —●— Retatrutide 4 mg (ID 2 mg)   
 —●— Retatrutide 4 mg (ID 4 mg)   
 —●— Retatrutide 8 mg (ID 2 mg)   
 —●— Retatrutide 8 mg (ID 4 mg)   
 —●— Retatrutide 12 mg (ID 2 mg)

\*P<.001 vs. placebo.  
 Note: Data are LSM (SE); Error bars indicate SE.  
 BMI=Body Mass Index; ID=Initial Dose; LSM=Least Squares Mean; Retatrutide=Retatrutide; SE=Standard Error; T2D=Type 2 Diabetes.  
 Jastreboff AM, et al. NEMJ. 2023;(Accepted).

# Retatrutide

Participants Achieving Weight Reduction Targets at week 48



ID=Initial Dose; Reta=Retatrutide  
Jastreboff AM, et al. *NEMJ*. 2023;(Accepted).

# Retatrutide

## Eventos Adversos

- Los efectos adversos gastrointestinales transitorios, en su mayoría **de leves a moderados**, fueron los EA notificados con mayor frecuencia, y ocurrieron principalmente durante el aumento de la dosis.
- La frecuencia de EA gastrointestinales fue mayor en los grupos de dosis más altas (grupos de dosis de 8 mg y 12 mg) y en los participantes que comenzaron con retatrutida 4 mg frente a 2 mg.
- **Náuseas**: reportadas en 14,5-60% de pacientes asignados a retatrutide vs. 11,4% para placebo.
- **Vómitos**: reportados en 2,9-25,7% de pacientes asignados a retatrutida vs. 1,4% para placebo.
- **Diarrea**: notificada en el 8,7-20,0% de los pacientes asignados a la retatrótida frente al 11,4% de placebo.
- **Estreñimiento**: reportado en 6.1-16.1% de pacientes asignados a retatrutide vs. 2.9% para placebo.



# La oxintomodulina, un agonista dual endógeno de GCGR y GLP-1R, inspiró la investigación de la **SURVODUTIDA** en la obesidad

<b>Oxyntomodulin (OM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OM, una hormona intestinal humana con doble agonismo a GCGR y GLP-1R, causa una reducción significativa en el peso corporal al aumentar el gasto de energía y regular el apetito<sup>1</sup></li> <li>La aplicación clínica de la MO es limitada debido a una vida media corta<sup>2</sup></li> </ul>
---------------------------	--

<b>Survodutide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Survodutide es un péptido de 29 aminoácidos derivado de las hormonas endógenas GCG y GLP-1<sup>3</sup></li> </ul>
--------------------	--

**Activación dual de receptores:<sup>3</sup>**

- La survodutida es más potente en el GLP-1R que en el GCGR.

Características principales:  
Péptido único novedoso

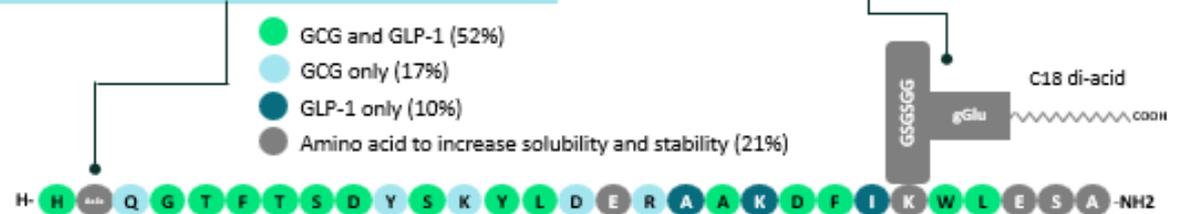
Estructura modificada que facilita el acoplamiento tanto de GCGR como de GLP-1R: relación 1:8

**Potencia y vida media optimizadas**  
**Dosificación una vez a la semana**

## La vida media prolongada de la survodutida se logra mediante:<sup>3</sup>

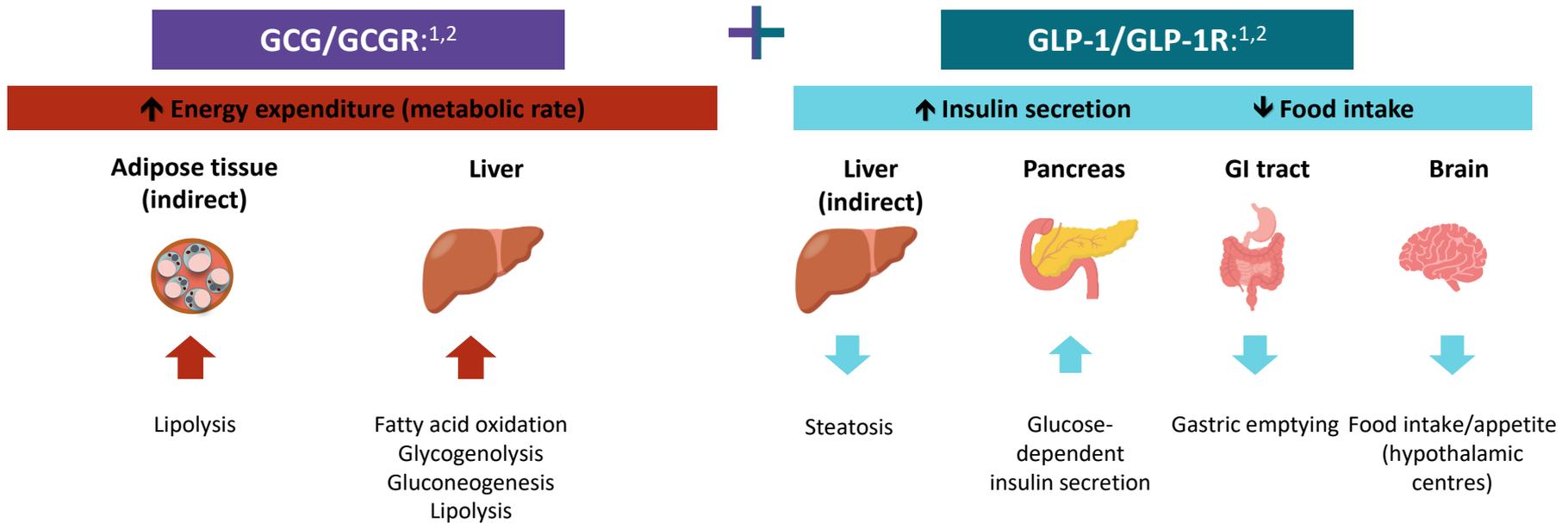
Integración de un aminoácido sintético (posición 2), que proporciona resistencia a la escisión proteolítica de DPP-4

Integración de un linker glicina-serina que termina en un diácido C18, el cual media la unión a la albúmina y reduce el aclaramiento renal



1. Wynne et al. IJO 2006;30:1729;
2. Schjoldager et al. Eur J Clin Invest 1988;18:499;
3. Zimmermann et al. Mol Metab 2022;66:101633.

# SURVODUTIDA

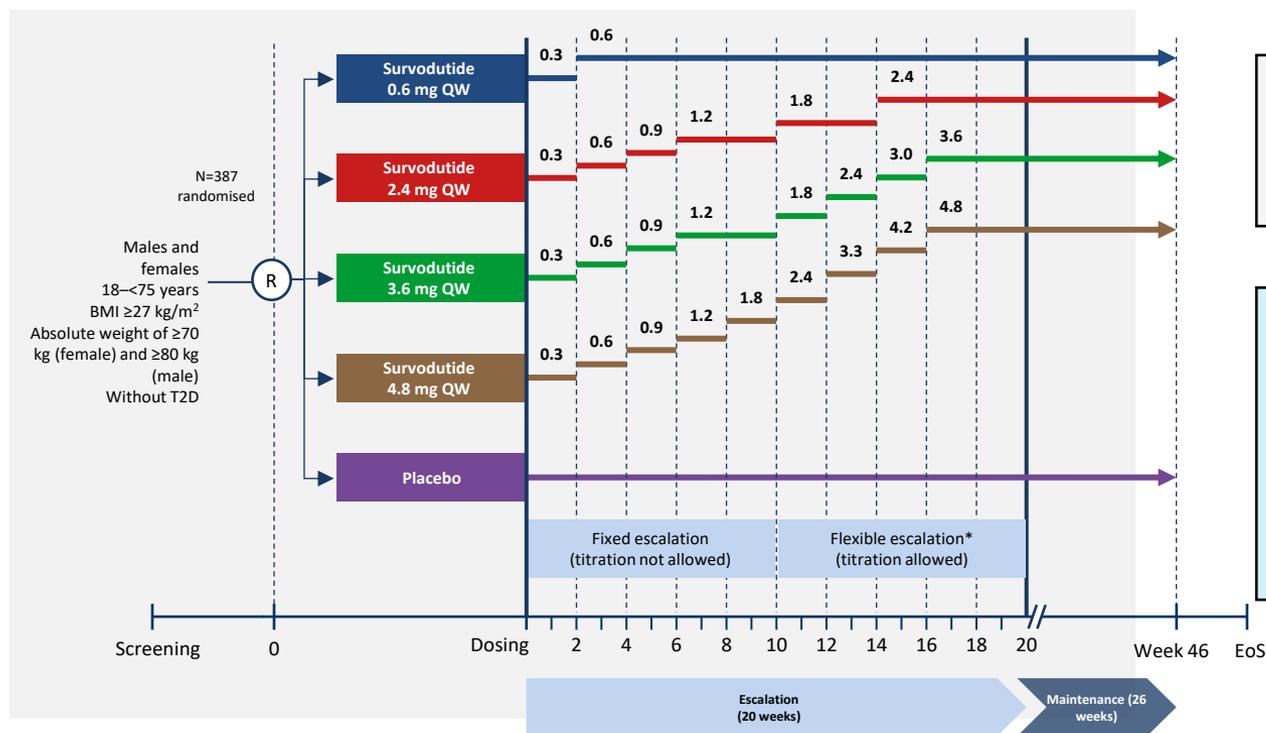


**El agonismo dual de GCGR y GLP-1R afecta el hígado a través de múltiples mecanismos directos e indirectos, y puede ofrecer mejoras a las personas que viven con MASL, MASH y fibrosis<sup>3,4</sup>**

GCG, glucagon; GCGR, glucagon receptor; GI, gastrointestinal; GLP-1, glucagon-like peptide-1; GLP-1R, glucagon-like peptide-1 receptor; MASL, metabolic dysfunction-associated steatotic liver; MASH, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. 1. Del Prato et al. *Obes Rev* 2022; 2. Sánchez-Garrido et al. *Diabetologia* 2017; 3. Blüher et al. *Diabetologia* 2023. doi: 10.1007/s00125-023-06053-9; 4. Sanyal et al. *NEJM* 2024; doi:10.1056/NEJMoa2401755.

# NCT04667377: fase II

## Survodutida en personas con sobrepeso/obesidad sin diabetes tipo 2



### Primary endpoint:

- % body weight change from baseline to Week 46

### Secondary endpoint:

- Achievement of body weight reduction of  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$  or  $\geq 15\%$  from baseline to Week 46
- Absolute change in body weight (kg), waist circumference (cm), systolic BP and diastolic BP (mmHg)

### \*Tolerability assessed at every visit:

- No GI AEs or tolerable = follow escalation every 2 weeks
- GI AEs intolerable = option to receive a lower dose for the dose-maintenance phase\*

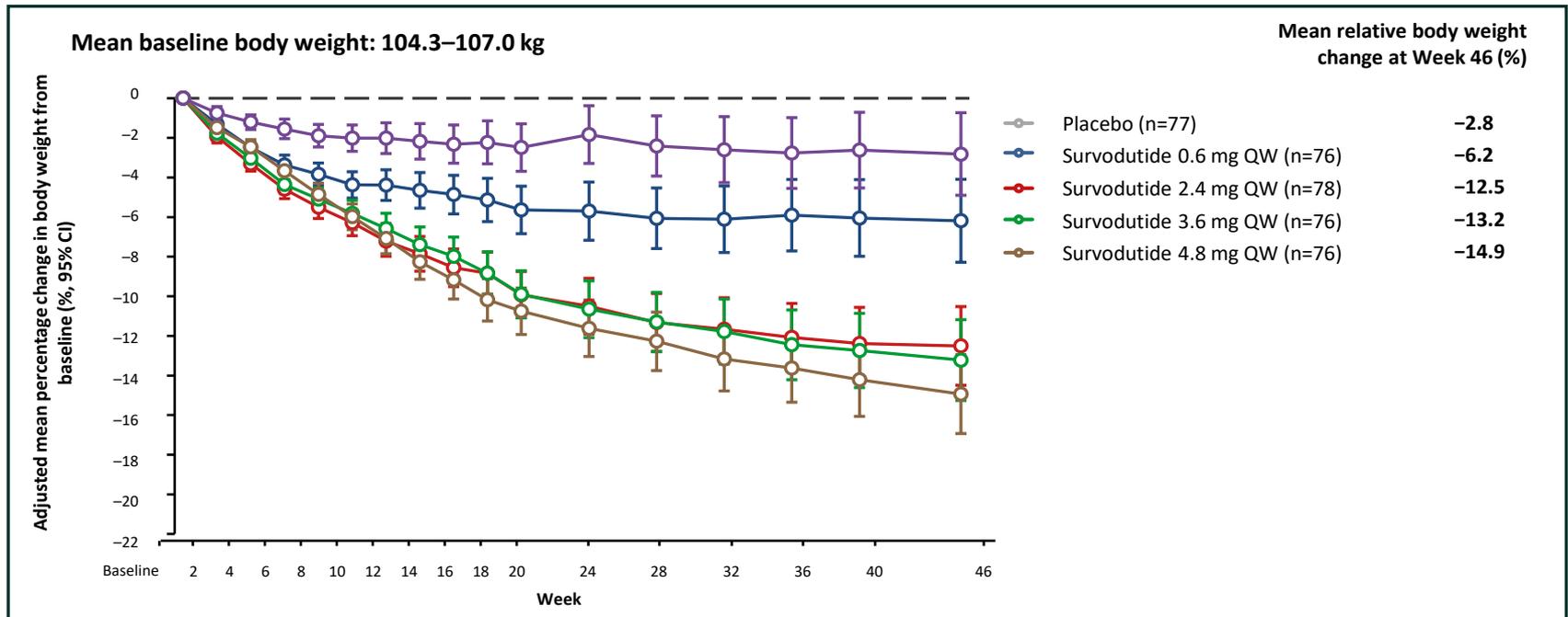
### NCT04667377: Phase II overweight/obesity.

The Phase II trial in patients living with obesity followed a rapid dose-escalation scheme, with doses escalated every 2–4 weeks (fixed dosing, Weeks 1 to 10; flexible dosing, Weeks 11 to 20) for up to 20 weeks. †Participants who still did not tolerate treatment due to GI AEs, including at the lowest tested dose (0.6 mg), were discontinued from treatment.

AE, adverse event; BMI, body mass index; BP, blood pressure; EoS, end of study; GI, gastrointestinal; MASH, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; QW, once weekly; R, randomisation; T2D, type 2 diabetes.

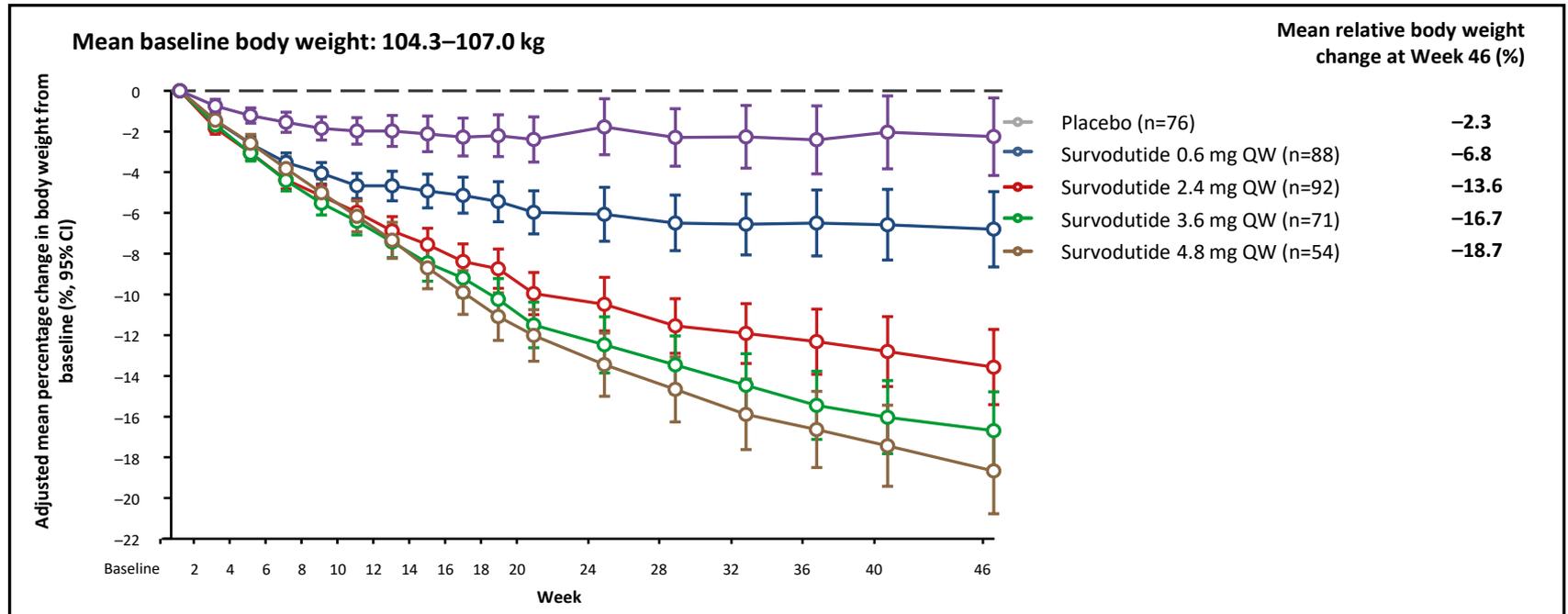
le Roux CW, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2024;12:162–173.

# Survodutide treatment (planned) dose-dependently reduced participant body weight up to 14.9% over 46 weeks



NCT04667377: Phase II overweight/obesity.  
le Roux CW, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2024;12:162–173.

# Survodutide treatment (actual) dose-dependently reduced participant body weight up to 18.7% over 46 weeks



NCT04667377: Phase II overweight/obesity.

le Roux CW, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2024;12:162–173.

La mayoría de los eventos adversos con **Survodutide** fueron gastrointestinales, de leves a moderados y la mayoría ocurrieron durante la fase de escalada rápida de dosis (hasta la semana 20).

TEAE, n (%)*	Survodutide 0.6 mg (n=77)	Survodutide 2.4 mg (n=78)	Survodutide 3.6 mg (n=77)	Survodutide 4.8 mg (n=77)	Survodutide total (n=309)	Placebo (n=77)
Any TEAE	70 (91)	70 (90)	71 (92)	70 (91)	281 (91)	58 (75)
Nausea <sup>†</sup>	26 (34)	51 (65)	48 (62)	49 (64)	174 (56)	15 (20)
Vomiting <sup>†</sup>	7 (9)	23 (30)	26 (34)	27 (35)	83 (27)	4 (5)
Diarrhoea <sup>†</sup>	14 (18)	22 (28)	18 (23)	15 (20)	69 (22)	8 (10)
Constipation <sup>†</sup>	9 (12)	17 (22)	19 (25)	20 (26)	65 (21)	4 (5)
<b>Leading to treatment discontinuation</b>	<b>15 (20)</b>	<b>20 (26)</b>	<b>19 (25)</b>	<b>22 (29)</b>	<b>76 (25)</b>	<b>3 (4)</b>
GI-related	5 (7)	13 (17)	13 (17)	20 (26)	51 (17)	1 (1)
Serious <sup>‡</sup>	1 (1)	2 (3)	6 (8)	4 (5)	13 (4)	5 (7)
Investigator-defined, drug- related TEAE	47 (61)	66 (85)	62 (81)	62 (81)	237 (77)	29 (38)
Serious, drug-related	0	0	2 (3)	0	2 (1)	0

**NCT04667377: Phase II overweight/obesity.**

The Phase II trial in patients living with obesity followed a rapid dose-escalation scheme, with doses escalated every 2–4 weeks (fixed dosing, Weeks 1 to 10; flexible dosing, Weeks 11 to 20) for up to 20 weeks. <sup>†</sup>Participants who still did not tolerate treatment due to GI AEs, including at the lowest tested dose (0.6 mg), were discontinued from treatment.

AE, adverse event; BMI, body mass index; BP, blood pressure; EoS, end of study; GI, gastrointestinal; MASH, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; QW, once weekly; R, randomisation; T2D, type 2 diabetes.

le Roux CW, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2024;12:162–173.

# Otros estudios con **Survadutide**

**Fase 2 DT2:** En pacientes con obesidad/sobrepeso y DM2 (Blüher et al. Diabet. 2024) también se observaron reducciones en HbA1c de hasta -1,88% en solo 16 semanas.

**Fase 2 MASH:** En población con MASH F1-F2-F3 en el estudio fase II (Sanyal et al. NEJM 2024), se logró una potencial mejora de MASH sin empeoramiento de la fibrosis en el 83% de los casos, y una mejora del estado de fibrosis en el 64,5% de los pacientes F2-F3 a las 48 semanas. Los investigadores atribuyen estos resultados no solo a efectos del arGLP-1 sino también del GCG por tener este un efecto directo en el metabolismo hepático.

## SYNCHRONIZE™ Phase 3 programme

### SYNCHRONIZE™-1:<sup>1</sup>

- People living with **overweight or obesity without T2D**

### SYNCHRONIZE™-2:<sup>2</sup>

- People living with **overweight or obesity and T2D**

### SYNCHRONIZE™-CVOT:<sup>3</sup>

- People living with **overweight or obesity with CVD/CKD or risk factors**

### SYNCHRONIZE™-MASLD:<sup>4,7</sup>

- People living with **overweight or obesity with presumed or confirmed MASH**

*Standalone trials in China and Japan (SYNCHRONIZE-CN and SYNCHRONIZE-JP) are designed to meet local guidelines for registration, including BMI cutoffs<sup>5,6</sup>*

## LIVERAGE™ Phase 3 programme

### LIVERAGE™:7

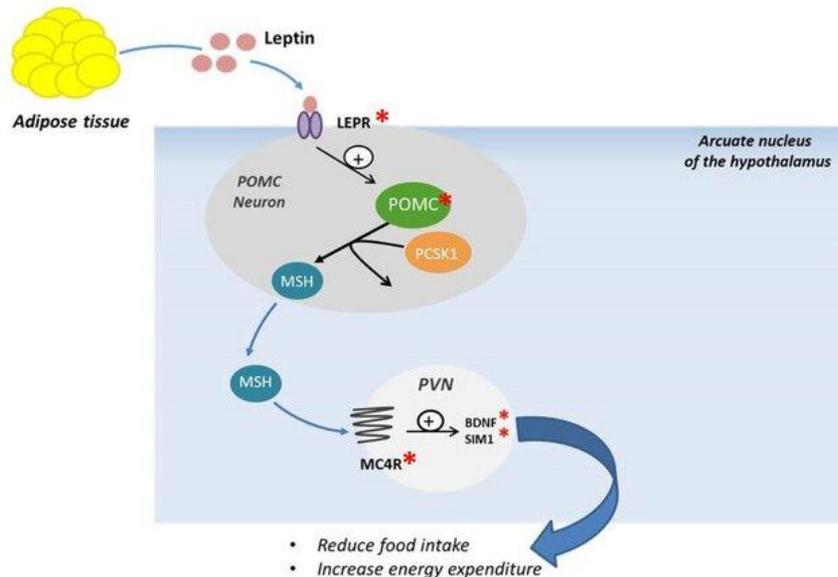
- People living with **non-cirrhotic MASH and F2-F3**

### LIVERAGE™-cirrhosis:<sup>8</sup>

- People living with **MASH and compensated cirrhosis**

1. ClinicalTrials.gov: NCT06066515; accessed May 2024.
2. ClinicalTrials.gov: NCT06066528; accessed May 2024.
3. ClinicalTrials.gov: NCT06077864; accessed May 2024.
4. ClinicalTrials.gov: NCT06309992; accessed May 2024.
5. ClinicalTrials.gov: NCT06214741; accessed May 2024.
6. ClinicalTrials.gov: NCT06176365; accessed May 2024.
7. ClinicalTrials.gov: NCT06632444; accessed Oct 2024.
8. ClinicalTrials.gov: NCT06632457; accessed Oct 2024.

# Setmelanotide



**Mecanismo:** Agonista selectivo del **receptor de melanocortina 4 (MC4R)**. Este receptor juega un papel crucial en la regulación del hambre, el gasto energético y el peso corporal.

**Indicaciones:** Está aprobado para el tratamiento de obesidad y control del hambre asociados a **síndrome de Bardet-Biedl (SBB) genéticamente confirmado**, mutaciones de pérdida de función genéticamente confirmadas de proopiomelanocortina (POMC), incluido **PCSK1**, o de receptores de leptina (LEPR), en **adultos y niños mayores de 2 años**.

**Evidencia actual:** En adultos y niños, la **reducción de peso** corporal suele ser **mayor del 10% en el primer año**, con mantenimiento del efecto en el seguimiento real-world y en extensión de ensayos clínicos, sin evidencia de recuperación ponderal relevante en quienes continúan el tratamiento.<sup>[1-4]</sup>

1. Real-World Efficacy and Safety of Setmelanotide in Adults With Monogenic or Syndromic Obesity: A Prospective Cohort Study.

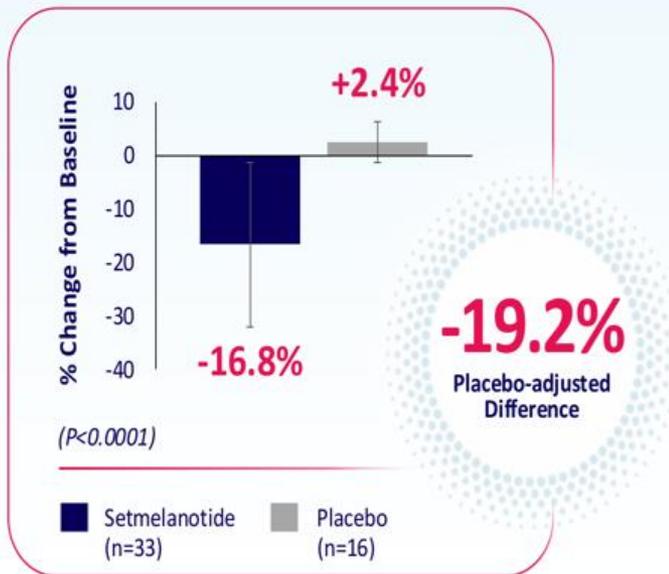
2. Efficacy and Safety of Setmelanotide, a Melanocortin-4 Receptor Agonist, in Patients With Bardet-Biedl Syndrome and Alström Syndrome: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial With an Open-Label Period.

3. Efficacy and Safety of Setmelanotide, an Mc4r Agonist, in Individuals With Severe Obesity Due to LEPR or POMC Deficiency: Single-Arm, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trials.

4. Setmelanotide in Patients Aged 2-5 Years With Rare Mc4r Pathway-Associated Obesity (VENTURE): A 1 Year, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Trial.

## Significant Reductions in BMI Observed in both Adults and Children in Phase 3 Trial Evaluating Setmelanotide in Acquired HO

**≥18 Years Old** (n=49)



**<18 Years Old** (n=71)

