

I Jornada de l'obesitat CAMFiC. “Una mirada integral a l'obesitat: Ciència i proximitat des de l'Atenció Primària



El relleu dels GLP-1: l'ascens dels multiagonistes

Gabriel Cuatrecasas

Barcelona , 11/12/2025

No tinc conflicte d'intereressos per aquests presentació

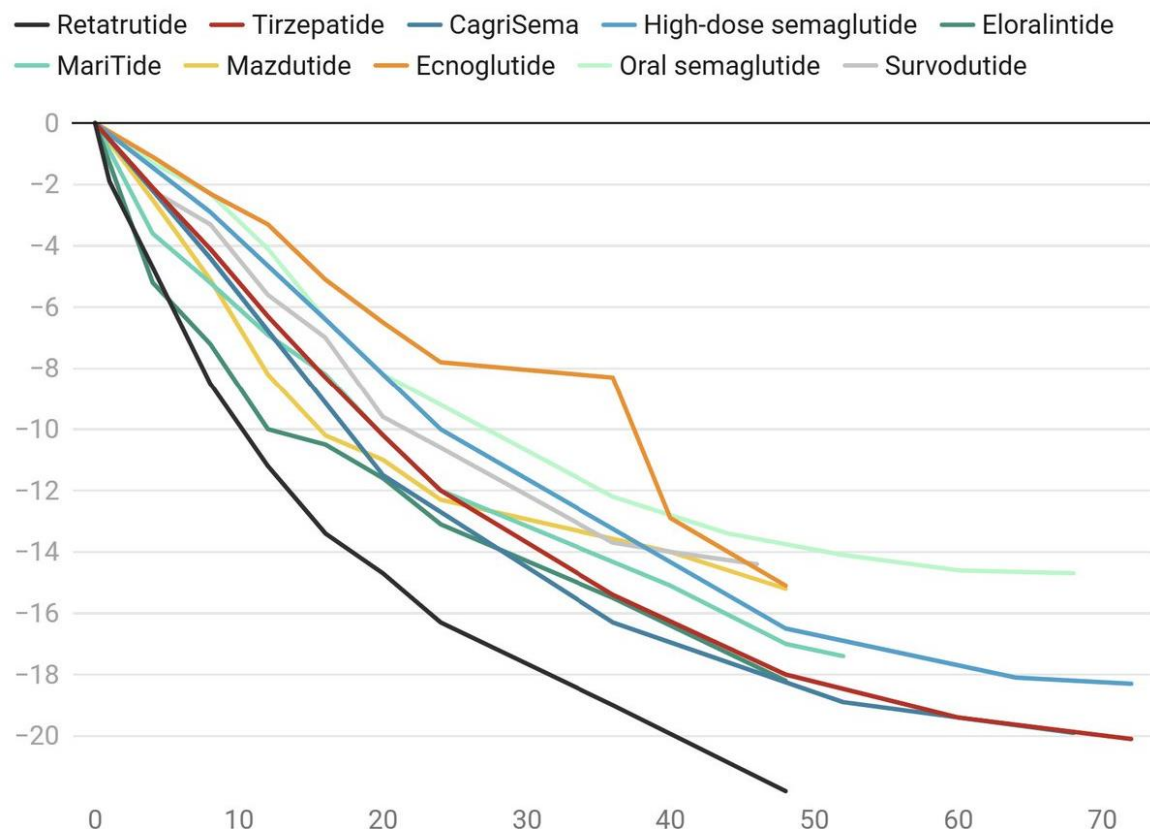
3 Necessitem nous fàrmacs per a l'obesitat? Perquè?

- ✓ **AUGMENT D'EFICÀCIA:** Aconseguir una pèrdua de pes més gran i sostinguda. Buscar pèrdues de pes que s'aproximin als de la cirurgia bariàtrica, però amb menys risc.
- ✓ **MILLORA TOLERANCIA I SEGURETAT**
- ✓ **BENEFICICIS ADICIONALS SOBRE ALTRES COMORBILITATS:** DM2, MASLD, dislipèmies, HTA
- ✓ **FACILILITAR L'ACCÉS**
- ✓ **NOUS MECANISMES D'ACCIÓ:** per exemple, antagonistes de receptors, anticossos, moduladors de la leptina o la melanocortina) per abordar la gran heterogeneïtat biològica de l'obesitat i oferir opcions personalitzades segons el perfil del pacient.

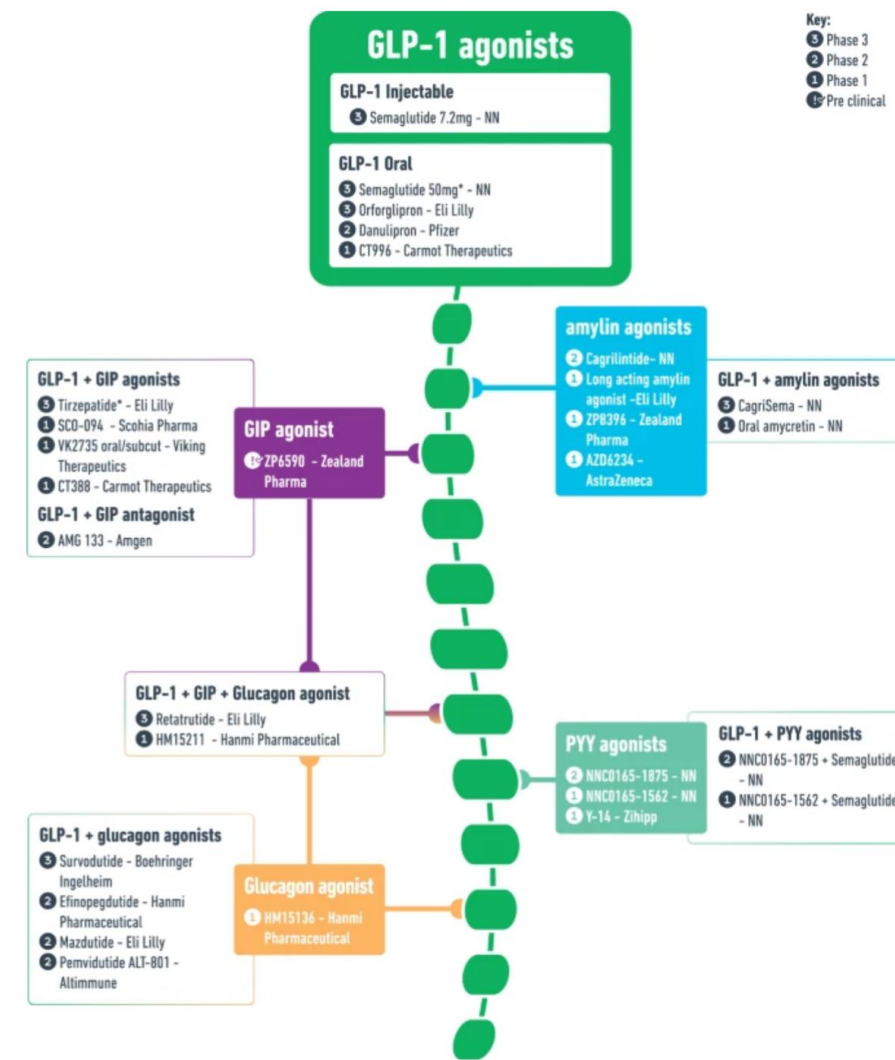


PIPELINE DE FARMACS PER OBESITAT

Placebo-adjusted weight loss (%), weekly

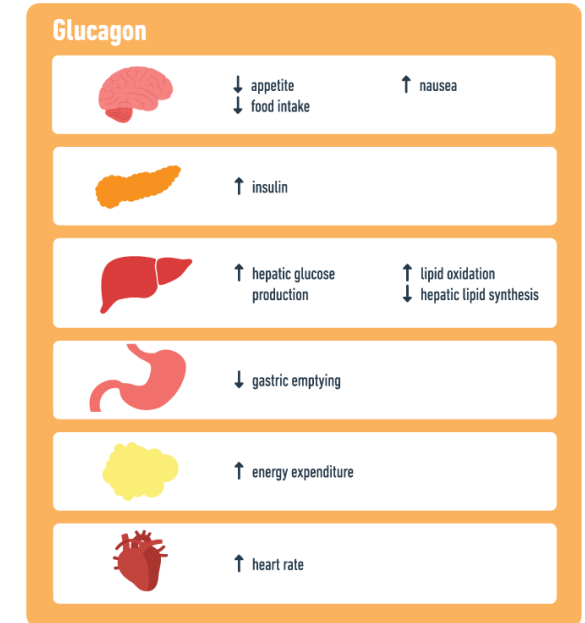
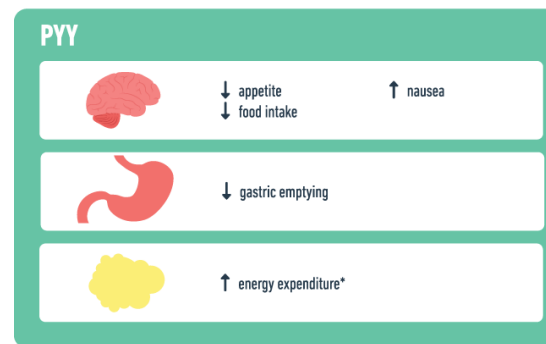
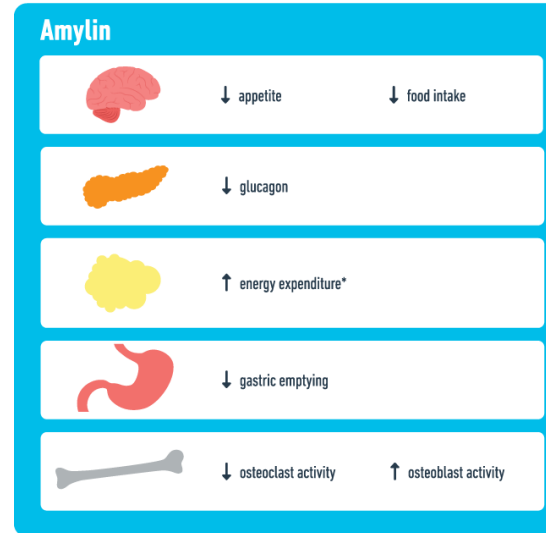
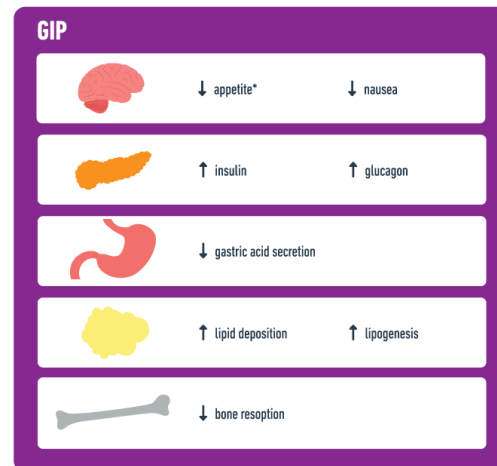
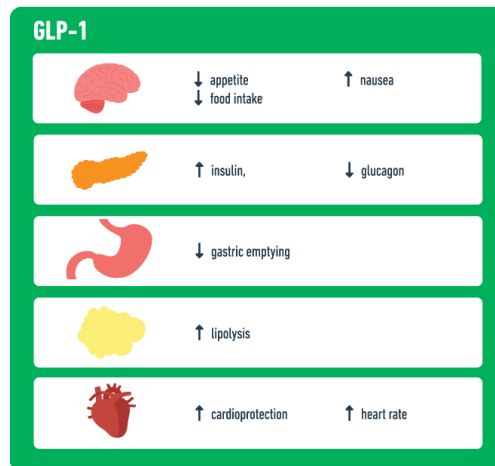
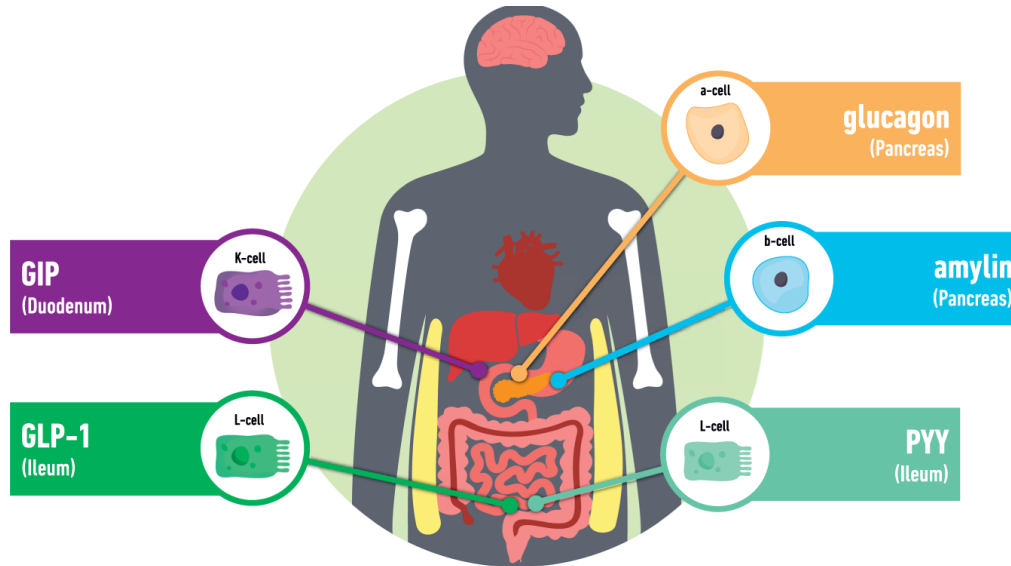


Top 10 drugs by weight loss, that have a published (at least phase 2) trial in obesity



International Journal of Obesity (2025) 49:433 – 451

PIPELINE DE FARMACS PER OBESITAT





ORFOGLIPRON

- ✓ Primer agonista GLP-1 **no peptídic**, de petita molècula, dissenyat per a **administració oral un cop al dia**, sense restriccions d'aliments o líquids. Això facilita l'adherència i amplia l'accés, especialment per a pacients que prefereixen evitar les injeccions o en entorns amb limitacions logístiques per a la cadena de fred.
- ✓ **Millora de factors de risc cardiometabòlics**: Orforglipron redueix la pressió arterial, el perímetre de cintura, els triglicèrids, el colesterol no-HDL i la glucèmia, i augmenta la proporció de pacients amb prediabetis que tornen a la normoglucèmia.
- ✓ Perfil de seguretat similar al d'altres agonistes GLP-1, principalment d'origen gastrointestinal, sense senyals de toxicitat hepàtica.
- ✓ Eficàcia en la reducció de pes: després de 72 setmanes de tractament.
 - ✓ En assaigs s'ha observat una reducció mitjana d'un ~11 % del pes corporal.
 - ✓ Fins a un 20% dels pacients poden assolir una reducció de pes $\geq 20\%$ amb la dosi més alta.



1. Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist for Obesity Treatment. Wharton S, Aronne LJ, Stefanski A, et al. The New England Journal of Medicine. 2025

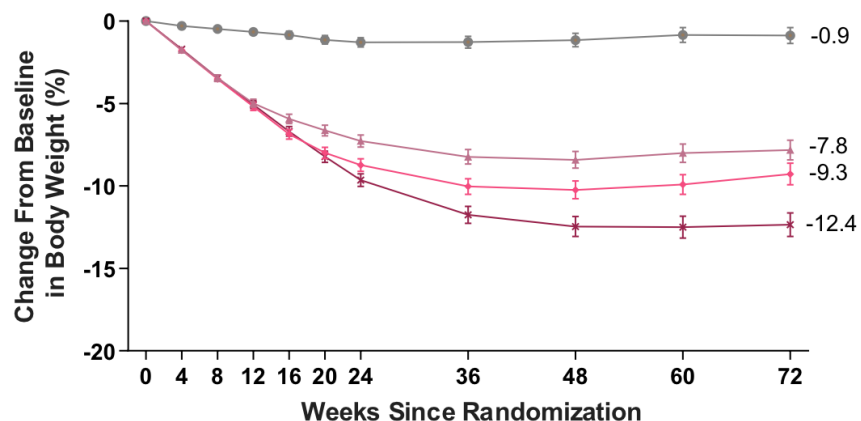
2. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. Wharton S, Blevins T, Connery L, et al. The New England Journal of Medicine. 2023;389(10):877-888..

Percent Change in Body Weight From Baseline to Week 72

Primary Endpoint

At baseline, the average body weight was 103.2 kg (227.5 lbs)

Efficacy Estimand (N=3127)

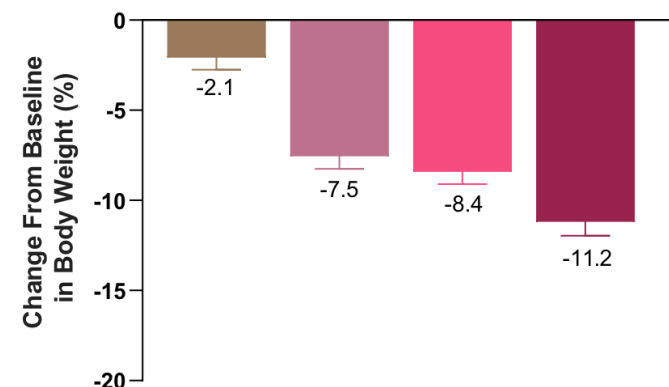


ETD (PBO vs. 6 mg OFG) -6.9 (-7.7, -6.2)

ETD (PBO vs. 12 mg OFG) -8.4 (-9.2, -7.6)

ETD (PBO vs. 36 mg OFG) -11.5 (-12.3, -10.6)

Treatment-Regimen Estimand (N=3127)



ETD (PBO vs. 6 mg OFG) -5.5 (-6.5, -4.5)

ETD (PBO vs. 12 mg OFG) -6.3 (-7.3, -5.4)

ETD (PBO vs. 36 mg OFG) -9.1 (-10.1, -8.1)

■ PBO ■ OFG 6 mg ■ OFG 12 mg ■ OFG 36 mg

Note: The primary endpoint was tested under a multiplicity control procedure. $p < 0.001$ for all comparisons with placebo. Data are presented as MBE with 95% CI for percent change in body weight from baseline to Week 72, along with ETD (95% CI) between the OFG groups and PBO based on MMRM analysis (efficacy estimand) and ANCOVA analysis (treatment-regimen estimand). ANCOVA=Analysis of Covariance; BMI=Body Mass Index; CI=Confidence Interval; ETD=Estimated Treatment Difference; MBE=Model-Based Estimate; MMRM=Mixed-Model Repeated Measures; N=Number of Participants; OFG=Orforglipron; PBO=Placebo.

Wharton S, et al. *N Engl J Med*; doi:10.1056/NEJMoa2511774 (Online ahead of print)

VV-MED-175594 © 2025 Eli Lilly and Company. All rights reserved.

CAGRISEMA : anàleg d'Amilina + Semaglutida 2.4

- Reducció de pes corporal molt superior a la monoteràpia: CagriSema ha demostrat una reducció mitjana de pes del **20,4% als 68 setmanes** en adults amb obesitat o sobrepès, molt superior a la semaglutida sola (-14,9%) o la cagrilintida sola (-11,5%).
 - En pacients amb **diabetis tipus 2**, la **reducció mitjana de pes és del 13,7%**.
 - Millora de la glucèmia i control metabòlic: En pacients amb diabetis tipus 2, el 73,5% aconseguixen una $HbA1c \leq 6,5\%$ amb CagriSema, amb millores significatives en el control glucèmic respecte a placebo.
- Alt percentatge d'assoliment de fites de pèrdua de pes: El 91,9% dels pacients amb sobrepès/obesitat assoleixen una reducció $\geq 5\%$ del pes, i més del **50% arriben a una reducció $\geq 20\%$** amb CagriSema, percentatges clarament superiors als tractaments existents.
- Perfil de seguretat acceptable: Els efectes adversos més freqüents són gastrointestinals (nàusees, vòmits, diarrea), principalment lleus o moderats i transitoris.
- La taxa de discontinuació per efectes adversos és baixa (4,8%).
- Beneficis addicionals en composició corporal i qualitat de vida.



CagriSema: Significant Weight Loss in Adults With or Without Diabetes

NEJM phase 3 trials show >20% weight loss in non-diabetics and >13% in type 2 diabetes patients over 68 weeks.

 **Cagrilintide 2.4 mg + Semaglutide 2.4 mg once weekly**

 **-20.4% weight loss (non-diabetic) vs -3.0% placebo**

 **-13.7% weight loss (T2D) vs -3.4% placebo**

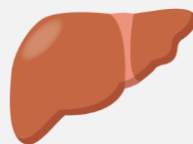
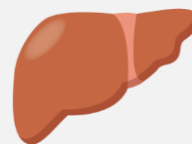


 **High achievement of $\geq 20\text{--}30\%$ weight loss targets**

REDEFINE 1 & 2 | June 2025 | NEJM | Updates in Medicine

GCG/GCGR:^{1,2}

GLP-1/GLP-1R:^{1,2}
↑ Energy expenditure (metabolic rate)
↑ Insulin secretion
↓ Food intake
**Adipose tissue
(indirect)**

Lipolysis
Liver

**Fatty acid oxidation
Glycogenolysis
Gluconeogenesis
Lipolysis**
**Liver
(indirect)**

Steatosis
Pancreas

**Glucose-
dependent
insulin secretion**
GI tract

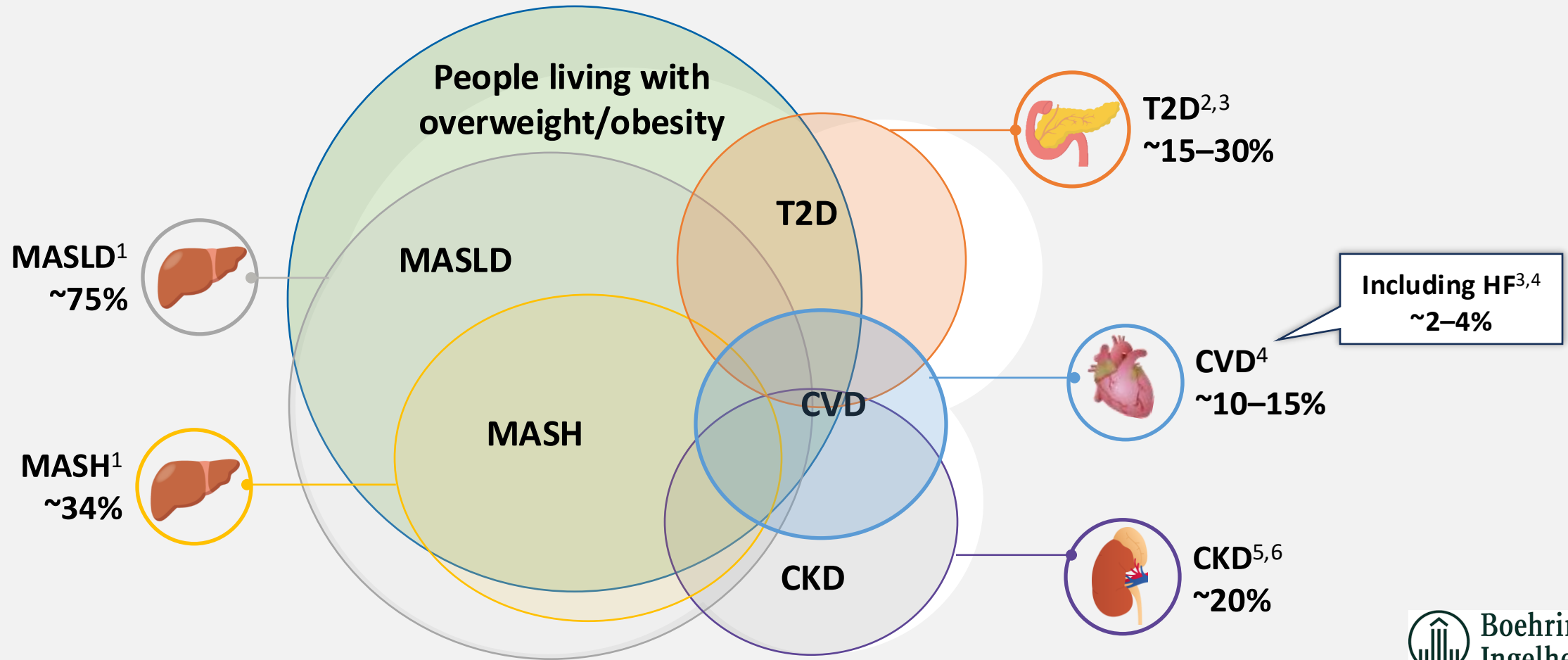
Gastric emptying
Brain

**Food intake/appetite
(hypothalamic
centres)**

Dual agonism of GCGR and GLP-1R affects the liver through multiple direct and indirect mechanisms, and may offer improvements to people living with MASL, MASH, and fibrosis^{3,4}

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.

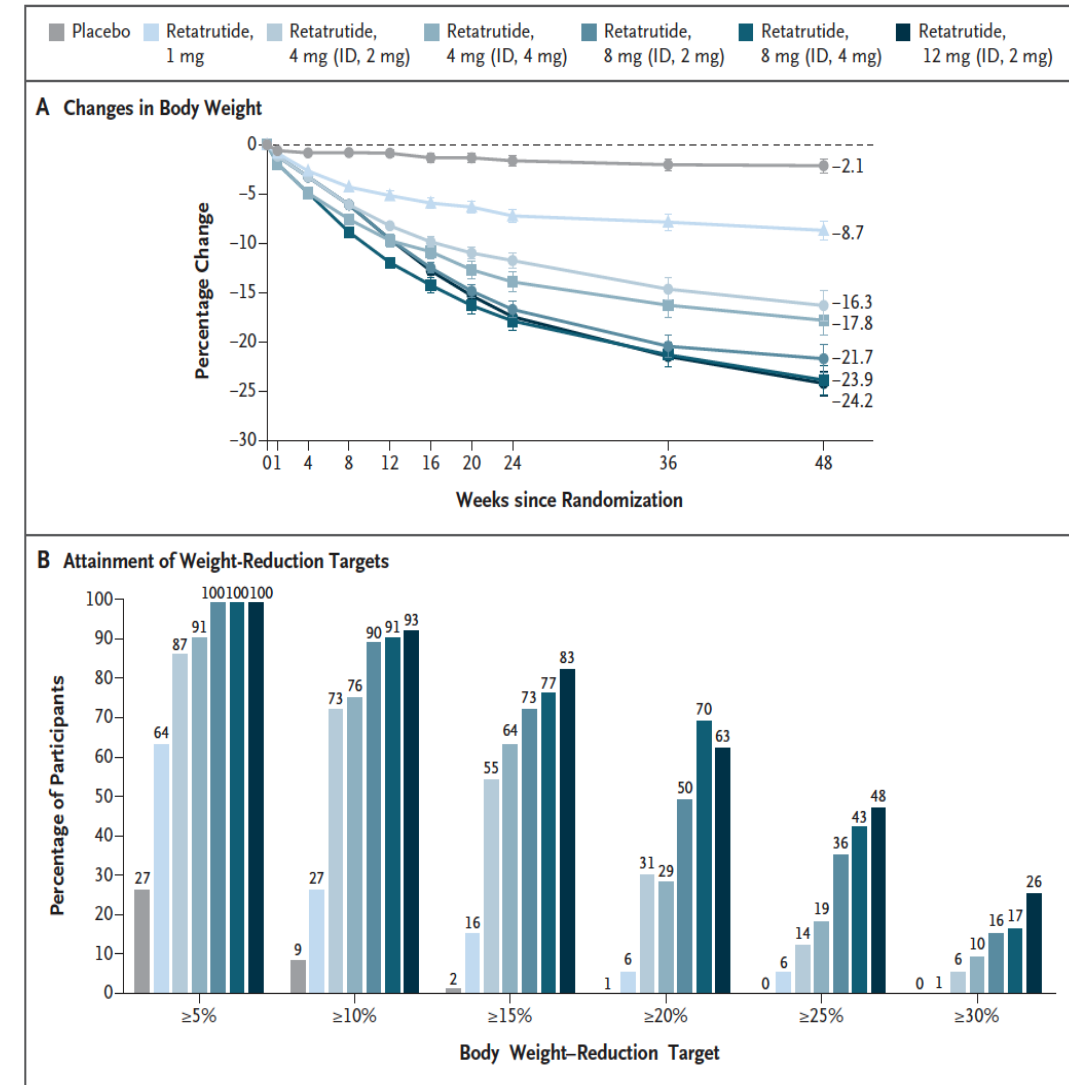
SURVODUTIDA: agonista dual de Glucagó i GLP1



Estimates of overlap of comorbidities are not available in literature, approximation in diagram based on individual prevalence estimates. CKD, chronic kidney disease; CRM, Cardiovascular-Renal-Metabolic; CVD, cardiovascular disease; MASH, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; T2D, type 2 diabetes.

1. Quek et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023;8:20; 2. Vinciguerra et al. Acta Diabetol 2013;50:443; 3. Pantalone et al. BMJ Open 2017;7:e017583; 4. Schienkiewitz et al. BMC Public Health 2012;12:658; 5. Arinsoy et al. J Ren Nutr 2016;26:373; 6. Yim, Yoo. Clin Exp Pediatr 2021;64:511. (Adapt

- Setmanal Via subcutània
- Reducció mitjana de pes a les 48 setmanes de fins el 24,2% amb la dosi més alta
- Mecanisme d'acció únic: La triple activació hormonal permet combinar la supressió de la gana (GLP-1, GIP) amb l'augment de la despesa energètica (glucagó), oferint un perfil fisiològic més complet que els agonistes duals o monoagonistes.
- Reducció significativa de la pressió arterial, triglicèrids, colesterol no-HDL i millora del perfil glucèmic, amb efectes addicionals sobre la composició corporal i la salut hepàtica, atribuïbles a l'activació del receptor de glucagó.
- Efectes adversos són principalment gastrointestinals, similars als d'altres incretines



- ✓ Els nous medicaments antiobesitat (GLP-1, GIP, glucagó, combinacions) ofereixen **pèrdues de pes superiors al 15-20%, millores en comorbiditats** i potencial per transformar el maneig de l'obesitat en una malaltia tractable a llarg termini.
- ✓ La valoració de la disfunció orgànica i les limitacions funcionals en l'atenció primària és **complexa**: calen eines pràctiques i sistemàtiques per identificar l'impacte multisistèmic de l'obesitat, no només hipertensió, diabetis o dislipèmia.
- ✓ L'elecció del tractament ha de ser individualitzada, **basada en l'eficàcia, la seguretat, les preferències del pacient, les comorbiditats i l'accessibilitat**, amb un enfocament multimodal que integri intervencions de l'estil de vida i farmacoteràpia.

Moltes gràcies

