



Orforglipron, un altro farmaco per l'obesità e il diabete di tipo 2

Data 02 luglio 2026
Categoria metabolismo

L'orforglipron è un agonista recettoriale del GLP-1 che è stato testato in due RCT su pazienti obesi, con e senza diabete di tipo 2.

Ci siamo già occupati in passato dell'orforglipron, un agonista recettoriale del GLP-1 come la semaglutide, approvato per il trattamento dell'obesità. L'occasione per occuparci nuovamente di questo farmaco ci è data dalla pubblicazione di due nuovi studi, uno pubblicato dal New England Journal of Medicine e uno dal Lancet .

Nel primo studio sono stati reclutati 3127 pazienti obesi non diabetici. Dopo randomizzazione sono stati trattati con orforglipron una volta al giorno alle dosi di 6,12 o 36 mg oppure placebo. Tutti i partecipanti inoltre erano trattati con dieta salutare e attività fisica. Il follow-up è stato di 72 settimane. La riduzione del peso iniziale è stata del 7,5% con la dose di 6 mg, dell'8,4% con la dose di 12 mg e dell'11,2% con 36 mg. Nel gruppo placebo la riduzione è stata del 2,1%. Nel gruppo che ha assunto la dose maggiore circa il 18% dei pazienti aveva una riduzione del peso del 20% o più. Il farmaco ha anche ridotto la circonferenza vita, la pressione arteriosa, i trigliceridi e il colesterolo non-HDL. Gli effetti avversi più frequenti del trattamento sono stati di tipo gastrointestinale, in molti casi lievi o moderati. La interruzione del trattamento si è verificata in circa il 5-10% dei casi a seconda della dose nel gruppo trattato e in circa il 2% nel gruppo placebo.

Nel secondo studio, durato anch'esso 72 settimane, sono stati reclutati 1613 pazienti con diabete (emoglobina glicata 7-10%) e BMI \geq 27 kg/m². Anche in questo caso sono stati usati i tre dosaggi di orforglipron dello studio precedente. La perdita di peso è stata del 5,1%, del 7% e del 9,6% rispettivamente con i vari dosaggi. Nel gruppo placebo la perdita di peso è stata del 2,5%.

Sono migliorati anche endpoint secondari di tipo cardiometabolico inclusi i valori di HbA1C.

Gli effetti avversi che hanno portato alla sospensione sono stati maggiori nel gruppo trattamento rispetto al placebo (6,1-9,9% versus 4,1%). I decessi sono stati 6 nel gruppo trattamento e 4 nel gruppo controllo, tutti giudicati non associati al trattamento dello studio.

Chedire?

A differenza dei farmaci iniettabili come il semaglutide o il tirzepatide, l'orforglipron è un agonista del recettore GLP-1 non peptidico a piccola molecola. Quindi non viene degradata dai succhi gastrici come i peptidi e può essere somministrata per via orale una volta al giorno, senza le restrizioni di assunzione richieste ad esempio per la semaglutide orale.

Un dato che balza all'occhio confrontando i due RCT è la differenza nell'entità della perdita di peso: nei pazienti senza diabete si hanno perdite che raggiungono il 14-15%; nei pazienti con diabete la perdita massima sfiora il 10%. Si tratta di un fenomeno noto: i pazienti con diabete di tipo 2 faticano molto di più a perdere peso rispetto ai non diabetici, a causa di alterazioni metaboliche e dell'uso di altri farmaci.

Inoltre essendo l'orforglipron una piccola molecola prodotta per sintesi chimica, può essere prodotto su scala industriale in modo rapido ed economico rendendo potenzialmente più facile l'accesso alle terapie GLP-1.

Rimangono però alcuni punti degni di attenzione. Anzitutto il tasso di abbandono a causa degli effetti collaterali non è trascurabile e può arrivare al 10% dei casi per cui sarà necessario avvisare il paziente che, soprattutto nei primi mesi, potrebbe sperimentare effetti gastrointestinali. Inoltre la sorveglianza post-marketing sarà fondamentale per monitorare eventuali effetti avversi non emersi negli RCT, cosa importantissima per un farmaco che potrebbe essere assunto da milioni di persone per anni.

Renato Rossi

Bibliografia

1. Wharton S, et al. Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist for obesity treatment. N Engl J Med 2025 Nov 6; 393:1796.
2. Horn DB, et al. Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist, for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (ATTAIN-2): A phase 3, double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet 2025 Dec 20; 406:2927.