MedWiss.Online

Orforglipron ist Insulin Glargin kardiovaskulär nicht unterlegen

Datum: 17.11.2026

Original Titel:
Cardiovascular safety of orforglipron versus insulin glargine in adults with type 2 diabetes at increased cardiovascular risk (ACHIEVE-4): a phase 3, event-driven, randomised, open-label, non-inferiority, active comparator trial

Kurz & fundiert

- Orforglipron versus Insulin Glargin bei Typ-2-Diabetes: Vergleichbar sicher?
- Randomisierte Phase-III-Studie bei erhöhtem kardiovaskulären Risiko
- MACE-4: Tod durch Herz-Kreislauf-Erkrankung, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina pectoris
- Vorab definierte Nichtunterlegenheit nach 2 Jahren: MACE-4 bei 4,2 % unter Orforglipron und 5,0 % unter Insulin Glargin
- Gastrointestinale Nebenwirkungen unter Orforglipron häufiger, klinisch relevante oder schwere Hypoglykämien seltener
- Bestätigte kardiovaskuläre Sicherheit von Orforglipron

MedWiss – **Orforglipron erwies sich bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko hinsichtlich schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse als nicht unterlegen gegenüber Insulin Glargin. Gastrointestinale Nebenwirkungen traten häufiger, klinisch relevante Hypoglykämien traten seltener auf.**

Orforglipron ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der GLP-1-Rezeptoragonisten, welcher als Tablette eingenommen wird. Im Gegensatz zu peptidbasierten GLP-1-Rezeptoragonisten handelt es sich um ein kleines Molekül. Während für einige peptidbasierte GLP-1-Rezeptoragonisten bereits ein kardiovaskulärer Nutzen nachgewiesen wurde, war die kardiovaskuläre Sicherheit nicht-peptidischer GLP-1-Rezeptoragonisten bislang nicht untersucht. Das Ziel einer aktuellen Studie war es daher, die Wirkung von Orforglipron und Insulin Glargin auf das Auftreten schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und Adipositas oder Übergewicht zu vergleichen, die ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufwiesen.

Kardiovaskuläre Ereignisse unter Orforglipron versus Insulin Glargin

Bei der Studie handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit aktivem Vergleichspräparat und parallelen Behandlungsgruppen. Sie wurde an 317 Standorten in 16 Ländern und Regionen durchgeführt. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, einem glykierten Hämoglobinwert (HbA1c) zwischen 7,0 – 10,5 % sowie einem Body-Mass-Index (BMI) von mindestens 25 kg/m². Die Studienteilnehmer erhielten bis zu 3 blutzuckersenkende Medikamente sowie einmal täglich entweder die maximal verträgliche

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

Dosis von oralem Orforglipron (bis zu 36 mg) oder injizierbares Insulin Glargin. Alle Studienteilnehmer wiesen eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung oder eine chronische Nierenerkrankung auf. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden Herz-Kreislauf-Ereignisses (MACE-4), umfassend Tod durch Herz-Kreislauf-Erkrankung, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung aufgrund instabiler Angina pectoris. Die Analyse prüfte die Nichtunterlegenheit von Orforglipron gegenüber Insulin Glargin mit Fokus auf die Sicherheit in Bezug auf MACE-4.

Randomisierte Phase-III-Studie mit aktivem Vergleichspräparat Insulin Glargin

Zwischen dem 1. Mai 2023 und dem 5. September 2024 wurden 2 749 Studienteilnehmer randomisiert, davon 1 371 für Orforglipron und 1 378 für Insulin Glargin. Insgesamt waren 1 032 (38 %) Studienteilnehmer weiblich und 1 717 (62,5 %) männlich. Bei 2 362 (85,9 %) Studienteilnehmern lag eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung vor, während 1 033 (37,6 %) eine chronische Nierenerkrankung aufwiesen. Das mittlere Alter zu Studienbeginn betrug 63,1 Jahre (+/- 9,9), der mittlere HbA1c-Wert 8,2 % und der mittlere BMI 33 kg/m². Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren trat der primäre Endpunkt bei 57/1 358 Patienten (4,2 %) mit Orforglipron und bei 67/1 343 Patienten (5,0 %) unter Insulin Glargin auf. Damit war Orforglipron hinsichtlich MACE-4 gegenüber Insulin Glargin nicht unterlegen (Hazard Ratio, HR: 0,84; 95 % Konfidenzintervall, KI: 0,59 – 1,20; $p < 0,0001$ für Nichtunterlegenheit). Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden bei 851/1 371 Teilnehmern (62,1 %) unter Orforglipron und bei 193/1 355 Teilnehmern (14,2 %) unter Insulin Glargin beobachtet. Klinisch relevante oder schwere Hypoglykämien mit einem Glukosewert von <3 mmol/l (54 mg/dl) traten bei 93/1 371 Teilnehmern (6,8 %) unter Orforglipron und bei 260/1 355 Patienten (19,2 %) unter Insulin Glargin auf. Während der Studie wurden 62 Todesfälle dokumentiert (Orforglipron: 1,4 %; Insulin Glargin: 3,2 %). Mit Ausnahme von 1 Todesfall in der Insulin-Glargin-Gruppe wurden alle Todesfälle als nicht behandlungsbedingt eingestuft.

Nichtunterlegenheit von Orforglipron versus Insulin Glargin hinsichtlich MACE-4

Die kardiovaskuläre Nichtunterlegenheit bei der Sicherheit wurde demnach für Orforglipron gegenüber Insulin Glargin mit Fokus auf MACE-4 bestätigt. Gastrointestinale Nebenwirkungen waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse und zugleich der häufigste Grund für einen Abbruch der Behandlung mit Orforglipron. Klinisch relevante Hypoglykämien traten unter Orforglipron dagegen seltener auf als unter dem Insulin Glargin. Diese Ergebnisse unterstützen laut der Studienautoren Orforglipron als potenzielle, einmal täglich anzuwendende orale Therapieoption mit nachgewiesener kardiovaskulärer Sicherheit für Menschen mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

Referenzen:
Klein KR, Wysham C, Tuttle KR, Davies MJ, Cox D, Chen J, Wu WS, Denning M, Liu R, Ludwig L, Meskimen ER. Cardiovascular safety of orforglipron versus insulin glargine in adults with type 2 diabetes at increased cardiovascular risk (ACHIEVE-4): a phase 3, event-driven, randomised, open-label, non-inferiority, active comparator trial. Lancet. 2026 Sep 30:S0140-6736(26)01865-9. doi: 10.1016/S0140-6736(26)01865-9. Epub ahead of print. PMID: 42815506.

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de