

Phase-II-Studie: Neuer Wirkstoff bei Diabetes

Datum: 24.01.2024

Original Titel:

Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study

Kurz & fundiert

- Orforglipron zur Behandlung von Typ-2-Diabetes
- Doppelblinde, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie aus den USA
- Vergleich von Placebo, Dulaglutid und Orforglipron über 26 Wochen
- Orforglipron zeigte signifikante Verringerung des HbA_{1c} und des Körpergewichts
- Sicherheit mit anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten vergleichbar

MedWiss - Eine multizentrische, randomisierte Phase-II-Dosis-Wirkungs-Studie hat sich mit der Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Orforglipron bei Patienten mit Typ-2-Diabetes beschäftigt.

Orforglipron wurde zur Behandlung von Typ-2-Diabetes und Adipositas entwickelt. Es handelt sich um einen nicht-peptidischen oralen Glucagon-ähnliches Peptid-1 (GLP-1)-Rezeptoragonist. Eine Phase-II-Studie aus den USA hat nun die Wirksamkeit und Sicherheit von Orforglipron im Vergleich zu Placebo oder Dulaglutid bei Menschen mit Typ-2-Diabetes untersucht.

Vergleich von Placebo, Dulaglutid und Orforglipron über 26 Wochen

In die 26-wöchige, doppelblinde, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie wurden Teilnehmer aus 45 Zentren in den USA, Ungarn, Polen und der Slowakei einbezogen. Erwachsene Teilnehmer ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes wurden nach dem Zufallsprinzip den folgenden Gruppen zugeordnet: Placebo, Dulaglutid 1,5 mg 1-mal pro Woche oder Orforglipron 3 mg, 12 mg, 24 mg, 36 mg (Gruppe 1 + Gruppe 2), 45 mg (Gruppe 1 + Gruppe 2) 1-mal täglich. Die Teilnehmer wurden mit üblichen Ernährungs- und Bewegungsinterventionen behandelt, ein Teil der Probanden nahm zusätzlich Metformin ein. Der HbA_{1c} lag zwischen 7,0 - 10,5 % (unzureichende Diabeteskontrolle), der BMI der Teilnehmer lag bei 23 kg/m² oder mehr. Für jede der 36-mg- und 45-mg-Gruppen wurden zwei unterschiedliche Dosissteigerungsschemata bewertet. Die Teilnehmer erhielten das Studienmedikament, Dulaglutid und Placebo maskiert. Das primäre Ergebnis war die mittlere Veränderung des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert unter Orforglipron im Vergleich zu Placebo in Woche 26.

Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Orforglipron bei Typ-2-Diabetes

Zwischen dem 15. September 2021 und dem 30. September 2022 wurden 569 Teilnehmer gescreent, davon wurden 383 ausgewählt und randomisiert einer Gruppe zugewiesen. 352 Teilnehmer (92 %) beendeten die Studie und 303 (79 %) beendeten die 26-wöchige Behandlung. Zu Studienbeginn betrug das Durchschnittsalter 58,9 Jahre, der HbA_{1c} lag bei durchschnittlich 8,1 %, der BMI betrug 35,2 kg/m², 226 (59 %) waren Männer und 157 (41 %) Frauen.

In Woche 26 betrug die mittlere Veränderung des HbA_{1c} unter Orforglipron bis zu -2,10 % (-1,67 % placebobereinigt), versus -0,43 % unter Placebo und -1,10 % unter Dulaglutid. Die HbA_{1c}-Reduktion war unter Orforglipron nach der statistischen Auswertung besser als unter Placebo (geschätzter Behandlungsunterschied -0,8 % - -1,7 %). Die Veränderung des mittleren Körpergewichts in Woche 26 betrug bis zu -10,1 kg (95 % Konfidenzintervall, KI: -11,5 - -8,7; -7,9 kg placebobereinigt; 95 % KI: -9,9 - -5,9) mit Orforglipron versus bis zu -3,6 kg (95 % KI: -3,6 - -0,7) für Placebo und bis zu -5,3 kg (95 % KI: -5,3 - -2,4) mit Dulaglutid.

Die Inzidenz behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse lag bei Orforglipron zwischen 61,8 % und 88,9 %, verglichen mit 61,8 % mit dem Placebo und 56,0 % mit Dulaglutid. Meist handelte es sich um leichte bis mittelschwere gastrointestinale Ereignisse (44,1 % - 70,4 % unter Orforglipron, 18,2 % unter Placebo und 34,0 % unter Dulaglutid). Drei Teilnehmer, die Orforglipron erhielten, und ein Teilnehmer, der Dulaglutid erhielt, hatten eine klinisch signifikante (<54 mg/dl; <3 mmol/l) Hypoglykämie, bei keinem Teilnehmer kam es jedoch zu einer schweren Hypoglykämie.

Orforglipron verbessert Blutzuckerwerte und Körpergewicht

In der Phase-II-Studie zeigte Orforglipron in Dosen ab 12 mg eine signifikante Verringerung des HbA_{1c} und des Körpergewichts im Vergleich zu Placebo oder Dulaglutid. Das Nebenwirkungsprofil war ähnlich wie bei anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten in einem ähnlichen Entwicklungsstadium. Laut der Studienautoren könnte Orforglipron zukünftig eine Alternative zu injizierbaren GLP-1-Rezeptor-Agonisten und oralem Semaglutid darstellen.

Referenzen:

Frias JP, Hsia S, Eyde S, Liu R, Ma X, König M, Kazda C, Mather KJ, Haupt A, Pratt E, Robins D. Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study. *Lancet*. 2023 Aug 5;402(10400):472-483. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01302-8. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37369232.