

Folia Pharmacotherapeutica januari 2024

Wat is de winst van semaglutide op klinische eindpunten bij patiënten met obesitas zonder diabetes?

De SELECT-studie, waarin de cardiovasculaire effecten werden geëvalueerd van semaglutide-injectie in een dosis van 2,4 mg/week bij patiënten met obesitas zonder diabetes maar met cardiovasculaire antecedenten, is gepubliceerd. De patiënten die deelnamen aan deze studie waren voornamelijk blank, mannelijk en hadden een gemiddelde BMI van 33 kg/m². De resultaten laten een matig voordeel zien: door ongeveer 66 patiënten iets langer dan 3 jaar te behandelen, kan één majeur cardiovasculair event (myocardinfarct, CVA of cardiovasculaire mortaliteit) worden voorkomen.

Zeldzame maar ernstige ongewenste effecten van GLP-1-analogen (pancreatitis, darmobstructie, gastroparese, suïcidedgedachten) geven reden tot bezorgdheid. Semaglutide-injectie, in de formulering en dosis (2,4 mg/week) bedoeld voor de behandeling van obesitas (specialiteitsnaam Wegovy®), is nog steeds niet beschikbaar in ons land.

Het BCFI is van mening dat de verwachte voordelen moeten worden afgewogen tegen de risico's en de kosten van de behandeling, met name in het kader van mogelijk grootschalig gebruik. De cardiovasculaire winst van semaglutide in de behandeling van obesitas is momenteel alleen aangetoond bij patiënten met cardiovasculaire antecedenten, dus in secundaire preventie. De optimale duur van de behandeling moet nog worden bepaald.

Zoals aangekondigd in onze Folia van april 2023 over semaglutide bij obesitas zonder diabetes, komen we terug op de onlangs gepubliceerde resultaten van de SELECT-studie. De SELECT-studie evalueerde de effecten van semaglutide-injectie op klinische eindpunten bij patiënten met obesitas zonder diabetes.

SELECT-studie: naar de resultaten werd uitgekeken

De SELECT-studie¹ is een gerandomiseerde, multicentrische en dubbelblinde studie, gesponsord door de producent van semaglutide. De studie evalueerde semaglutide-injectie in een dosis van 2,4 mg/week, vergeleken met placebo, op een primair eindpunt van majeure cardiovasculaire events (*Major Adverse Cardiac Events* of MACE, bestaande uit niet-fatale CVA's, niet-fatale myocardinfarcten en cardiovasculaire mortaliteit). Aan de studie deden ongeveer 17 500 patiënten mee van 45 jaar of ouder, met een BMI ≥ 27 kg/m² en een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten (myocardinfarct, ischemisch CVA en/of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden).

Na een gemiddelde follow-up van 40 maanden werd een **significant lagere incidentie van het gecombineerde primaire eindpunt** vastgesteld: 6,5% in de semaglutidegroep versus 8% in de placebogroep. De hazard ratio (HR) voor dit primaire eindpunt was 0,80 (met een 95%-BI van 0,72 tot 0,90; $p < 0,001$). Wat de veiligheid betreft, waren er **meer stopzettingen van de behandeling als gevolg van ongewenste effecten**, voornamelijk van gastro-intestinale aard (vooral nausea en braken) in de semaglutidegroep vergeleken met placebo (16,6% versus 8,2%; $p < 0,001$).

Enkele bedenkingen

Significante winst op cardiovasculaire events in secundaire preventie bij obesitas zonder diabetes

Met semaglutide is een substantiële winst op het gewicht aangetoond bij patiënten met obesitas met of zonder diabetes (zie Folia april 2023). De hier besproken SELECT-studie¹ laat bovendien een cardiovasculaire winst zien van semaglutide in een dosis van 2,4 mg/week bij patiënten zonder diabetes, met een gemiddelde BMI van 33 kg/m², die overwegend blank (84%) en man (72%) waren, en die bij de start van de studie een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten hadden. Het gaat dus om een studie in **secundaire preventie**.

In absolute termen is de risicovermindering voor het gecombineerde primaire cardiovasculaire eindpunt van de orde van 1,5%, wat overeenkomt met een **NNT van 66 over een periode van ongeveer 3 jaar** (om één geval van CVA, myocardinfarct of cardiovasculaire mortaliteit te voorkomen). Die winst kan als matig

worden omschreven en moet worden afgewogen tegen de veiligheid en de kosten van de behandeling. Uit deze resultaten kunnen we ook geen winst afleiden van semaglutide-injectie bij de behandeling van obesitas in primaire cardiovasculaire preventie, of met lagere dosissen semaglutide. Opgemerkt moet worden dat in de cardiovasculaire veiligheidsstudie SUSTAIN-6², uitgevoerd bij type 2-diabetespatiënten met een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten of met een zeer hoog cardiovasculair risico, semaglutide-injectie een winst van dezelfde grootteorde liet zien op MACE (zie Folia mei 2019).

De gebruiksveiligheid moet worden verduidelijkt, vooral in de context van mogelijk grootschalig gebruik.

In verschillende publicaties is bezorgdheid geuit over zeldzame maar mogelijk ernstige ongewenste effecten.

- Een retrospectieve analyse van Amerikaanse gezondheidsdatabases³ vergeleek het optreden van verschillende ernstige gastro-intestinale events (galwegaandoeningen, pancreatitis, darmobstructie en gastroparese) **bij niet-diabetische patiënten** en nieuwe gebruikers van GLP-1-analogen (ten opzichte van de associatie naltrexon/bupropion, een andere behandeling tegen obesitas). De meeste gegevens over GLP-1-analogen (bijna 90% van de cohort) hebben betrekking op liraglutide, dat al langer dan semaglutide op de markt is voor de behandeling van obesitas. De groep die een GLP-1-analoog kreeg, had **een 9 keer groter risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis, een 4 keer groter risico op darmobstructie en een 3 keer groter risico op gastroparese**, vergeleken met de groep die de associatie naltrexon/bupropion kreeg⁴. De absolute risico's blijven klein ($\leq 1\%$ in de groep die een GLP-1-analoog kreeg), maar het grootschalig gebruik van deze behandelingen betekent dat een groot aantal mensen deze ongewenste effecten zal ondervinden.
- **Gastroparese** is ook een bron van bezorgdheid onder Amerikaanse anesthesisten⁴, vanwege meldingen van longaspiratie bij patiënten die GLP-1-analogen gebruiken, ondanks het naleven van de gebruikelijke instructies rond het preoperatief vasten.
- Tot slot, naar aanleiding van een signaal bij gebruikers van liraglutide en semaglutide, *evalueert* het PRAC van het EMA momenteel het **risico op zelfdodingsgedachten en zelfverwonding** met GLP-1-analogen.

En tegen welke prijs?

Wegovy® is nog niet op de markt in België, maar wel bij onze bureaus in Nederland, voor een jaarlijkse kostprijs van ongeveer € 4 400.

Conclusie

Het BCFI is van mening dat de winst van semaglutide-injectie op gewichtsverlies en op het risico van cardiovasculaire events bij patiënten met obesitas, al dan niet met diabetes, positief is. Met de SELECT-studie wordt voor het eerst (met sterke eindpunten) klinische winst aangetoond van een molecule bestemd voor de behandeling van obesitas. De cardiovasculaire winst die in de SELECT-studie werd aangetoond, betreft echter alleen secundaire cardiovasculaire preventie en het absolute effect van de behandeling is matig (NNT 66 voor 40 maanden). In het kader van grootschalig gebruik moeten de ongewenste effecten, hoe zeldzaam ook, zorgvuldig worden gemonitord. De klinische winst in primaire preventie en de optimale duur van de behandeling moeten nog worden vastgesteld. In primaire preventie is de winst in het algemeen minder duidelijk en zijn de NNT's veel groter. Wat de duur van de behandeling betreft, vanaf welk gewichtsverlies weegt de verbetering van het risicoprofiel van de patiënt niet meer op tegen de risico's van de behandeling? Ook de kosten van de behandeling dienen in aanmerking te worden genomen, zowel voor de patiënt als (bij een eventuele terugbetaling) voor de maatschappij. Tot slot mag de hier beschreven winst van semaglutide niet doen vergeten hoe belangrijk gezonde leefgewoonten zijn: de bekende voordelen ervan gaan immers verder dan enkel het behoud van een optimaal gezond gewicht.

Bronnen

1 Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med. 2023 Nov 11. doi: 10.1056/NEJMoa2307563. Epub ahead of print. PMID: 37952131.

2 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.

3 Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, et al. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. *JAMA*. 2023 Nov 14;330(18):1795-1797. doi: 10.1001/jama.2023.19574. PMID: 37796527; PMCID: PMC10557026.

4 Ruder K. As Semaglutide's Popularity Soars, Rare but Serious Adverse Effects Are Emerging. *JAMA*. 2023 Nov 15. doi: 10.1001/jama.2023.16620. Epub ahead of print. PMID: 37966850.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.