FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANVIER 2024

Focus

Chez des patients avec obésité et sans diabète, quels sont les bénéfices du sémaglutide sur des critères cliniques ?

L'étude SELECT, évaluant les effets cardiovasculaires du sémaglutide injectable à la dose de 2,4 mg/semaine chez des patients non diabétiques, avec obésité et antécédents cardiovasculaires a été publiée. Les patients inclus dans cette étude étaient majoritairement blancs, de sexe masculin et avaient un IMC de 33 kg/m^2 en moyenne. Les résultats montrent un bénéfice modéré : traiter environ 66 patients pendant un peu plus de 3 ans permet d'éviter un événement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde, AVC ou décès d'origine cardiovasculaire).
Des effets indésirables rares mais sérieux avec les analogues du GLP-1 (pancréatites, occlusions intestinales, gastroparésie, idées suicidaires) suscitent quelques inquiétudes. Le sémaglutide injectable, dans sa formulation et à la dose (2,4 mg/semaine) destinée à traiter l'obésité (nom de spécialité Wegovy®), n'est toujours pas disponible dans notre pays.
Le CBIP est d'avis que les avantages attendus doivent être mis en balance avec les risques et le coût du traitement, en particulier dans le contexte d'un usage potentiel à large échelle. Le bénéfice cardiovasculaire du sémaglutide dans le cadre du traitement de l'obésité n'est actuellement démontré qu'en prévention secondaire. La durée optimale du traitement reste à déterminer.

Comme annoncé dans notre Folia d'avril 2023, à propos du sémaglutide dans l'obésité, en dehors du diabète, nous revenons sur les résultats récemment publiés de l'étude SELECT évaluant les effets du sémaglutide injectable, toujours en dehors du diabète, sur des critères d'évaluation cliniques.

Étude SELECT : une étude dont les résultats étaient attendus

L'étude SELECT[1] est une étude randomisée multicentrique en double aveugle sponsorisée par le fabricant de la molécule. Elle a évalué le sémaglutide injectable à la dose de 2,4 mg/semaine, en comparaison au placebo, sur un critère d'évaluation primaire composé d'événements cardiovasculaires majeurs (*Major Adverse Cardiac Events* ou MACE, soit des AVC et des infarctus du myocarde non fatals et des décès d'origine cardiovasculaire). L'étude a inclus environ 17 500 patients âgés de 45 ans ou plus, dont l'IMC est ≥ 27 kg/m^2 et qui présentent des antécédents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC ischémique et/ou maladie artérielle périphérique symptomatique). Après un suivi moyen de 40 mois, on a constaté une **incidence significativement moindre du critère d'évaluation primaire combiné** : 6,5% dans le groupe sémaglutide versus 8% dans le groupe placebo. Le rapport de hasard (HR) pour ce critère primaire est de 0,80 (avec un IC à 95% de 0,72 à 0,90 ; p<0,001). Concernant la sécurité, il y a eu **plus d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables**, principalement d'ordre gastro-intestinal (essentiellement nausées et vomissements), dans le groupe sémaglutide en comparaison au placebo (16,6% versus 8,2%; p<0,001).

Quelques réflexions

Un bénéfice significatif sur les événements cardiovasculaires en prévention secondaire, dans l'obésité en dehors du diabète

Le sémaglutide a montré un bénéfice substantiel sur le poids chez des patients qui présentent une obésité avec ou sans diabète (voir Folia d'avril 2023). L'étude SELECT[1] discutée ici montre en outre, un bénéfice cardiovasculaire du sémaglutide à la dose de 2,4 mg/semaine, chez des patients non diabétiques, majoritairement blancs (84%) et de sexe masculin (72%), dont l'IMC moyen est de
33 kg/m^2 et qui présentaient au moment de l'inclusion un antécédent cardiovasculaire. Il s'agit donc d'une étude en **prévention secondaire**.
En valeur absolue, la réduction du risque pour le critère primaire cardiovasculaire combiné est de l'ordre de 1,5%

correspondant à un **NNT de 66 sur une durée de 3 ans environ** (pour éviter un AVC, un infarctus du myocarde ou un décès d'origine cardiovasculaire). Il s'agit d'un bénéfice que l'on peut qualifier de modéré, à mettre en balance avec la sécurité et le coût du traitement. Nous ne pouvons pas non plus déduire de ces résultats un bénéfice du sémaglutide injectable dans le traitement de l'obésité en prévention cardiovasculaire primaire, ou avec des doses inférieures de sémaglutide. À noter que dans l'étude de sécurité cardiovasculaire SUSTAIN-6[2], menée chez des patients diabétiques de type 2 avec antécédent cardiovasculaire ou à très haut risque cardiovasculaire, le sémaglutide injectable avait montré un bénéfice sur les MACE qui était du même ordre de grandeur (voir Folia de mai 2019).

Une sécurité d'emploi à préciser, en particulier dans un contexte d'usage potentiel à large échelle.

Des inquiétudes concernant des effets indésirables rares mais potentiellement sérieux font l'objet de diverses publications.

- Une analyse rétrospective, dans des bases de données de santé américaine[3], a comparé, **chez des patients non diabétiques** et nouveaux usagers d'analogues du GLP-1 (versus association naltrexone/bupropion, autre traitement anti-obésité), la survenue de divers événements gastrointestinaux sévères (maladies biliaires, pancréatites, occlusions intestinales et gastroparésie). La majorité des données à propos des analogues du GLP-1 concerne le liraglutide (quasi 90% de la cohorte), présent sur le marché du traitement de l'obésité depuis plus longtemps que le sémaglutide. Le groupe ayant reçu un analogue du GLP-1, comparativement à celui ayant reçu l'association naltrexone/bupropion a rencontré un **risque 9 fois plus élevé de développer une pancréatite aigüe**, **4 fois plus élevé de présenter une occlusion intestinale** et **3 fois plus élevé de présenter une gastroparésie**[4]. Les risques absolus restent faibles (≤ 1% dans le groupe ayant reçu un analogue du GLP-1), mais un usage à large échelle de ces traitements signifie qu'un nombre élevé de personnes vont présenter ces effets indésirables.
- La **gastroparésie** soulève également l'inquiétude des anesthésistes américains[4], en raison du rapport de cas d'aspirations pulmonaires chez des patients usagers d'analogues du GLP-1, malgré le suivi des consignes habituelles du jeûne préopératoire.
- Enfin, suite à un signal parmi les usagers du liraglutide et du sémaglutide, le PRAC de l'EMA procède actuellement à une évaluation du **risque d'idées suicidaire et d'automutilation** avec les analogues du GLP-1.

Et à quel coût ?

En Belgique, le Wegovy® n'est pas encore commercialisé, mais il l'est chez nos voisins hollandais, pour un coût annuel de l'ordre de 4 400 euros.

En conclusion

Le CBIP est d'avis que les bénéfices du sémaglutide injectable sur la perte de poids et sur le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients avec obésité, qu'ils soient diabétiques ou non, sont positifs. Avec l'étude SELECT, c'est la première fois que l'on montre un bénéfice clinique (critères forts) d'une molécule destinée à traiter l'obésité. Néanmoins, le bénéfice cardiovasculaire démontré dans cette étude SELECT ne concerne que la prévention cardiovasculaire secondaire, et l'effet absolu du traitement est modéré (NNT de 66 pour 40 mois). Dans le cadre d'une utilisation à large échelle, les effets indésirables, même rares, doivent être soigneusement monitorés. Les bénéfices cliniques en prévention primaire et la durée optimale du traitement restent à déterminer. En prévention primaire, les gains sont généralement moins clairs et les NNT beaucoup plus grands. Concernant la durée du traitement, à partir de quelle perte de poids l'amélioration du profil de risque du patient ne contrebalance plus les risques du traitement? Le coût du traitement, que ce soit pour le patient, ou, dans l'hypothèse d'un remboursement, pour la société, doit également être un point d'attention. Enfin, les bénéfices du sémaglutide décrits ici ne doivent pas occulter l'importance d'une bonne hygiène de vie, dont les bénéfices connus ne se limitent pas au simple maintien d'un poids optimal pour la santé.

Sources

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.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.