

Semaglutide bij obesitas zonder diabetes

Semaglutide injectie werd in maart 2022 door het EMA goedgekeurd voor de behandeling van obesitas. De dosis ligt hoger dan de dosis gebruikt bij type 2-diabetes. Men verwacht dat semaglutide injectie in deze indicatie binnenkort beschikbaar zal zijn in België onder de specialiteitsnaam Wegovy®. In dit artikel bespreken we enkele gegevens uit gecontroleerde studies over werkzaamheid en over de evolutie van het gewicht na stopzetten van semaglutide injectie.

- Na 68 weken gaf semaglutide injectie ongeveer 13 kilo extra gewichtsverlies ten opzichte van placebo, telkens in combinatie met leefstijlinterventies.
- Het gewichtsverlies lijkt te vertragen na verloop van tijd en na 1 jaar voortgezette behandeling ziet men geen verdere afname van het gewicht. Na stopzetten van de behandeling neemt het gewicht weer toe.
- In een direct vergelijkende studie gaf semaglutide een groter gewichtsverlies dan liraglutide (ongeveer 9 kilo extra). Er is geen direct vergelijkend onderzoek met andere behandelingen bij obesitas.
- Op basis van de gepubliceerde RCT's lijkt het veiligheidsprofiel van 2,4 mg semaglutide injectie per week aanvaardbaar, maar gastro-intestinale ongewenste effecten komen vaak voor en ze zijn vaak de reden dat de behandeling wordt gestopt.
- De hier beschreven klinische studies werden uitgevoerd bij overwegend blanke, vrouwelijke populaties met obesitas of overgewicht (BMI ≥ 27 en ten minste één overgewicht-gerelateerde aandoening), zonder diabetes.
- Er is nog weinig geweten over de veiligheid op lange termijn van GLP-1-analogen gebruikt in hogere doses dan bij diabetes en bij meer diverse populaties. Daarom is voorzichtigheid geboden. Er zijn zeldzame maar ernstige ongewenste effecten beschreven met semaglutide (acute pancreatitis, galwegaandoeningen, darmobstructies, schildklierkanker, ...). De markt voor obesitasmedicatie is dermate groot dat het aantal patiënten bij wie semaglutide mogelijk zal worden voorgeschreven zeer groot is. Ernstige, reeds geïdentificeerde ongewenste effecten zullen bij een groot aantal patiënten optreden. En andere risico's zullen mogelijk worden bevestigd of worden gedetecteerd.
- Het is nog niet bekend of semaglutide injectie een winst geeft op het risico van overgewicht- en obesitas-gerelateerde aandoeningen. Alleen een bewezen winst op deze criteria kan de risico's en de kosten van een langetermijnbehandeling van obesitas met semaglutide injectie rechtvaardigen.
- Aangezien Wegovy® nog niet beschikbaar is, is er *off-label* gebruik van de specialiteit op basis van semaglutide vergund voor de behandeling van type 2-diabetes (Ozempic®). Dit *off-label* gebruik wordt aangewakkerd via de sociale media. Ozempic® wordt niet alleen *off-label* gebruikt voor de behandeling van patiënten met obesitas of overgewicht met comorbiditeiten (zie Folia van september 2022), maar ook, en dat is zorgwekkender, voor gewichtsverlies buiten de context van obesitas (of overgewicht met comorbiditeiten), terwijl de risico-batenverhouding van dergelijk gebruik in geen enkele studie werd geëvalueerd.

Inleiding

Semaglutide werd in maart 2022 goedgekeurd door het EMA voor de behandeling van

- obesitas (BMI ≥ 30) of
- overgewicht (BMI ≥ 27 maar < 30) in combinatie met ten minste één overgewicht-gerelateerde aandoening).

Het wordt binnenkort in België op de markt gebracht onder de naam Wegovy®.

GLP-1-analogen werden oorspronkelijk ontwikkeld voor de behandeling van diabetes. Ze leiden niet

alleen tot een verbetering van de glykemische controle maar blijken ook een gunstig effect te hebben op het gewicht. Er wordt aangenomen dat ze, net als het natuurlijke hormoon GLP-1, het verzadigingsgevoel verhogen en het gevoel van trek en honger (*craving*) verminderen¹. De onderzoeken van het STEP-programma zijn opgezet om de werkzaamheid van semaglutide injectie te evalueren (steeds in combinatie met leefstijlinterventies) voor het induceren van gewichtsverlies bij patiënten met obesitas (of overgewicht met comorbiditeiten). In dit artikel bespreken we enkele resultaten van dit STEP-programma om een update te geven over het gebruik van semaglutide injectie bij obesitas **zonder diabetes**.



- Alle, in dit artikel besproken STEP-studies hebben patiënten geïncludeerd
 - met obesitas (BMI ≥ 30) of overgewicht (BMI ≥ 27) met ten minste één overgewicht-gerelateerde aandoening (hypertensie, dyslipidemie, slaapapneu, cardiovasculaire aandoeningen)
 - zonder diabetes (de aanwezigheid van diabetes was een exclusiecriteria)
 - die overwegend blank en vrouwelijk waren ($\frac{3}{4}$ van de geïncludeerde personen).
- In alle onderzochte groepen werd de studiemedicatie (semaglutide, liraglutide of placebo) gecombineerd met een maandelijkse counseling voor dieet- en bewegingsinterventies, die bestonden uit het volgen van een caloriearm dieet (reductie van 500 kcal per dag) en meer lichaamsbeweging (minimum 150 minuten per week).
- In alle besproken STEP-studies werd een opbouwschema van 16 weken voorgesteld waarbij semaglutide injectie gestart werd aan een lage dosis (0,25 mg per week) en vervolgens om de 4 weken verhoogd werd tot de dosis van 2,4 mg/week.

Werkzaamheid van semaglutide

Na één jaar geeft semaglutide injectie in combinatie met leefstijlaanpassing meer gewichtsverlies dan leefstijlaanpassing alleen

In de Folia van april 2021 bespraken we de resultaten van de STEP 1-studie², waarin het effect van semaglutide injectie (in een vaste dosis van 2,4 mg/week) vergeleken werd met placebo bij patiënten met obesitas zonder diabetes (of patiënten met overgewicht en comorbiditeit). Na 68 weken werd een extra gewichtsverlies van ongeveer 13 kg waargenomen.

In dat artikel betreurden we het gebrek aan direct vergelijkende gegevens, onder meer met liraglutide, dat sinds 2016 in België op de markt is met de indicatie 'obesitas (BMI ≥ 30)' of 'overgewicht (BMI ≥ 27) en ten minste één overgewicht-gerelateerde aandoening'.

Wij stelden ook de vraag of de winst behouden blijft na het stopzetten van de medicatie. Deze twee punten werden onderzocht in de STEP 4 en 8-studies die sindsdien werd gepubliceerd.

In combinatie met leefstijlaanpassing induceert semaglutide een groter gewichtsverlies dan liraglutide (STEP 8-studie)

In de STEP 8-studie³ werd semaglutide injectie (2,4 mg/week) vergeleken met liraglutide (1,8 mg/dag), telkens in combinatie met leefstijlinterventies. Aan het eind van de studie, na ongeveer 1 jaar en 4 maanden, waren de patiënten die semaglutide injectie kregen gemiddeld 9 kg meer afgevallen dan de patiënten die liraglutide kregen. De studie was niet geblindeerd, en de auteurs gaven als argument hiervoor het verschil in toediening, wekelijks voor semaglutide en dagelijks voor liraglutide. Hierdoor ontstaat er een mogelijke bias die de analyse van de resultaten kan beïnvloeden, vooral wat de ongewenste effecten betreft.



- Aantal deelnemers: 338, gemiddelde leeftijd 49 jaar.
- Studieduur: 68 weken
- Primair eindpunt: percentage verandering in gewicht vanaf baseline tot week 68 in beide groepen.
- Resultaat voor dit eindpunt: deelnemers die semaglutide injectie kregen verloren gemiddeld -15,8% van hun lichaamsgewicht, terwijl deelnemers die liraglutide kregen gemiddeld slechts -6,4% verloren. Het gemiddelde verschil tussen de 2 groepen is statistisch significant: gemiddelde gewichtsverandering = -9,4% (95% BI van -12 tot -6,8). In absolute cijfers gaat het om een verschil van ongeveer 9 kg.

Ondanks de voortzetting van de dieet- en bewegingsinterventies ziet men een gewichtstoename na stopzetting van semaglutide injectie (STEP 4-studie)

De STEP 4-studie⁴ bestaat uit een inlooffase van 20 weken waarin alle deelnemers semaglutide injectie krijgen (opbouwschema tot de streefdosis van 2,4 mg/week) in combinatie met een aanpassing van de levensstijl, gevolgd door een fase van 48 weken waarin alleen deelnemers die de streefdosis konden bereiken (89%) de studie voortzetten. Deze deelnemers werden gerandomiseerd in 2 groepen: 1 groep kreeg verder semaglutide en 1 groep kreeg placebo. Beide groepen kregen verder levensstijlinterventies. Na de randomisatie (week 20) bleven de patiënten uit de semaglutide-groep gewicht verliezen, terwijl de deelnemers uit de placebogroep weer aankwamen. Na 68 weken was het gemiddeld verschil tussen de twee groepen ongeveer 13 kg, ten opzichte van week 20. Zodra de behandeling met semaglutide injectie wordt stopgezet ziet men een gewichtstoename.



- Aantal deelnemers: 902 (inlooffase), nadien 803 (vanaf week 20), gemiddelde leeftijd 46 jaar.
- Studieduur: in totaal 68 weken.
- 11% van de deelnemers konden de streefdosis semaglutide niet bereiken. Bij de helft was dit te wijten aan ongewenste effecten, vooral gastro-intestinale effecten.
- Primair eindpunt: percentage gewichtsverandering vanaf week 20 (einde van de inlooffase) tot week 68 in beide groepen. In de semaglutide-groep was het gewichtsverlies gemiddeld -7,9%, terwijl in de placebogroep een gewichtstoename werd gezien van gemiddeld 6,9%. Het gemiddelde verschil tussen de 2 groepen was statistisch significant: gemiddelde gewichtsverandering = -14,8% (95% BI van -16,0 tot -13,5; p<0,001). In absolute cijfers gaat het om een verschil van ongeveer 13 kg.
- Aan het einde van de studie waren de deelnemers die 68 weken semaglutide injectie kregen 17,4% van hun oorspronkelijk gewicht kwijt, terwijl de deelnemers die 20 weken semaglutide injectie kregen gevolgd door 48 weken placebo gemiddeld 5% van hun oorspronkelijk gewicht verloren, wat resulteerde in een verschil tussen de groepen aan het einde van de studie van -12,4% (95% BI van -13,7 tot -11,0). Ook dit verschil is statistisch significant.

Semaglutide injectie blijkt ook een gunstig effect te hebben op het gewicht bij adolescenten vanaf 12 jaar

Eén studie vergeleek semaglutide injectie 2,4 mg/week met placebo (telkens in combinatie met leefstijlinterventies) bij ongeveer 200 adolescenten (12 tot <18 jaar) met 'obesitas' of 'overgewicht en ten minste één comorbiditeit'⁵. Na 68 weken was er een gemiddeld verschil in BMI van ongeveer 16% in het voordeel van de patiënten die semaglutide injectie kregen (primair eindpunt van deze studie). Het EMA gaf op 30 maart 2023 een gunstig advies voor semaglutide in de behandeling van obesitas vanaf de leeftijd van 12 jaar.



- Op het ogenblik van inclusie in de studie hadden de deelnemers een gemiddelde BMI van 37. Na 68 weken zag men in de semaglutide-groep (semaglutide+levensstijlinterventies) een vermindering van de BMI met gemiddeld -16,1% (- 5,8 BMI-punten). In de placebogroep (alleen leefstijlinterventies) zag men een toename van de BMI met gemiddeld 0,6% (+0,1 BMI-punt).
- Het EMA stelt volgende voorwaarden voor gebruik van semaglutide bij adolescenten vanaf 12 jaar:
 - BMI \geq 95ste percentiel (volgens leeftijd en geslacht) en gewicht > 60 kg
 - Behandeling stoppen wanneer de BMI niet met 5% is gedaald bij gebruik gedurende 12 weken van de maximaal verdragen dosis.

Het is niet geweten of semaglutide een winst geeft op andere obesitas- of overgewicht-gerelateerde aandoeningen

Er zijn momenteel geen gegevens over een mogelijke winst van semaglutide op klinisch relevante eindpunten (obesitas-gerelateerde gezondheidsproblemen zoals cardiovasculaire aandoeningen, depressie en kanker)⁶. Er loopt momenteel een studie (SELECT-studie - NCT 03574597). Deze studie zal over een periode van ongeveer 5 jaar een wekelijkse injectie van 2,4 mg semaglutide vergelijken met placebo op het samengesteld primair eindpunt “majeure cardiovasculaire complicaties (MACE)” bij patiënten met obesitas of overgewicht met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen. We komen hierop terug zodra de resultaten van deze studie beschikbaar zijn (einde van de studie voorzien in het najaar van 2023).

De optimale duur van de behandeling is momenteel nog onduidelijk

De STEP 4-studie⁴ toonde dat bij het stoppen van de wekelijkse injectie semaglutide de patiënt vrijwel onmiddellijk weer aankwam. Men zag ook een vertraging van het gewichtsverlies vanaf de 5^e maand in de STEP 1-studie² en vanaf de 7^e maand in de STEP 4-studie⁴, en een stagnatie van het gewichtsverlies vanaf het einde van het 1^{ste} jaar behandeling.

De STEP 5-studie vergelijkt semaglutide injectie met placebo over een langere periode (104 weken)⁷. Aan het einde van de follow-up waren de patiënten uit de semaglutide-groep gemiddeld 15,2% van hun lichaamsgewicht kwijt, vergeleken met 2,6% in de placebogroep (het primaire eindpunt in deze studie). Ter herinnering: in de STEP 1-studie verloren patiënten die gedurende 68 weken semaglutide injectie kregen gemiddeld 15% van hun lichaamsgewicht, vergeleken met 2,5% in de placebogroep². Deze gegevens suggereren dat het gewichtsverlies stagneert na een behandelingsduur van 1 jaar.

Veiligheidsprofiel van semaglutide

Semaglutide heeft een aanvaardbaar veiligheidsprofiel maar wordt (gastro-intestinaal) slecht verdragen

De meest voorkomende ongewenste effecten in deze RCT's waren gastro-intestinaal van aard. Het ging daarbij meestal om milde tot matige ongewenste effecten die spontaan verdwijnen. Deze gastro-intestinale ongewenste effecten worden echter vaak vermeld als reden van stopzetting van de behandeling. Ernstige ongewenste effecten kwamen niet vaker voor in de semaglutide-groep dan in de placebogroep. In de besproken studies werden slechts twee gevallen van pancreatitis beschreven, waarvan het verloop spontaan gunstig was.

Met het grootschaliger gebruik van hoge doses semaglutide injectie zullen ongewenste effecten, zeldzamer maar potentieel ernstiger, bij een groter aantal patiënten optreden

Patiënten met een risico op zeldzamere maar ernstige complicaties, die reeds zijn beschreven met semaglutide bij type 2-diabetes, werden uitgesloten van het STEP-programma, waardoor het niet mogelijk is deze risico's correct te beoordelen.



- De volgende patiënten werden systematisch geëxcludeerd uit het STEP-programma:
 - patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis, psychiatrische stoornissen (zware depressie, suïcidaliteit, ...), kanker in de voorbije 5 jaar of een recent cardiovasculair event (<60 dagen);
 - patiënten met een voorgeschiedenis van of een eerstegraads familielid met medullaire schildklierkanker of MEN 2-syndroom (Multipele Endocriene Neoplasie Syndroom type 2).

Sinds de lancering van semaglutide werden gevallen van darmobstructie, galstenen, pancreatitis, ernstige overgevoeligheidsreacties en hepatitis beschreven⁵. Het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) stelt een aantal risicobeperkende maatregelen⁸ voor bij gebruik van GLP-1-analogen in het kader van obesitas (liraglutide en semaglutide). Er wordt gewezen op verschillende risico's, waaronder de verergering van diabetische retinopathie (met semaglutide), het risico van pancreaskanker en medullaire schildklierkanker en op het gebrek aan informatie over onder meer *off-label* gebruik (d.w.z. gebruik bij patiënten met een BMI van minder dan 27 of tussen 27 en 30 maar zonder overgewicht-gerelateerde aandoening) en gebruik bij zwangere vrouwen.

Commentaren van het BCFI

- De resultaten van de STEP-studies met semaglutide injectie tonen een duidelijk groter gewichtsverlies dan gewoonlijk wordt gezien met andere obesitasmedicatie. Deze resultaten betreffen echter hoofdzakelijk een niet-diabetische, overwegend blanke, vrouwelijke populatie. Studies bij meer diverse populaties zouden nuttig zijn.
- In de context van klinische studies zijn patiënten doorgaans meer gemotiveerd dan in dagdagelijkse omstandigheden, onder andere voor wat betreft het respecteren van de leefstijlinterventies.. Meer pragmatisch onderzoek zou nuttig zijn om te evalueren hoe het gewicht verandert in *real-life* omstandigheden⁹.
- Het gewichtsverlies vertraagt of stagneert zelfs na het eerste behandelingsjaar. Ook ziet men een gewichtstoename zodra de behandeling wordt stopgezet. Om de risico's en de kosten van een langetermijnbehandeling te rechtvaardigen zijn er dan ook andere argumenten nodig dan louter een gunstig effect op het gewicht, bijvoorbeeld een winst op overgewicht- en obesitas-gerelateerde aandoeningen. Ook de factoren die het gewichtsverlies vertragen, zouden onderzocht moeten worden.
- Er is nog weinig geweten over de veiligheid op lange termijn van GLP-1-analogen gebruikt in hogere doses dan bij diabetes. Voorzichtigheid is dus geboden, zeker bij kinderen en adolescenten.
- Er zijn nauwelijks gegevens uit direct vergelijkend onderzoek over GLP-1-analogen ten opzichte van andere obesitasmedicatie¹⁰.
- GLP-1-analogen, en semaglutide injectie in het bijzonder, worden momenteel op sociale media aangeprezen als middel om gemakkelijk en snel af te vallen. De specialiteit Ozempic® (met type-2 diabetes als enige indicatie) wordt *off-label* gebruikt, enerzijds voor de behandeling van obesitas, omdat de voor deze indicatie geregistreerde specialiteit (Wegovy®) nog niet op de markt is, maar anderzijds ook om "enkele kilo's af te vallen" bij personen zonder 'obesitas' of 'overgewicht met comorbiditeiten', een populatie die niet onderzocht is in klinische studie. Als gevolg daarvan is er nu een tekort aan de specialiteit Ozempic® (zie Folia september 2022). Naast het probleem dat dit tekort veroorzaakt voor patiënten die wel binnen de vergunde indicatie vallen, moet ook worden gewezen op het probleem van de gebruiksveiligheid en de onbekende risico-batenverhouding van deze middelen bij populaties die niet onderzocht werden in de klinische studies.

Bronnen

1 Wegovy : EPAR – medicine overview. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/wegovy-epar-medicine-overview_en.pdf

2 Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.

3 Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Jan 11;327(2):138-150.

doi: 10.1001/jama.2021.23619. PMID: 35015037; PMCID: PMC8753508.

4 Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224. PMID: 33755728; PMCID: PMC7988425.

5 Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al ; STEP TEENS Investigators. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15;387(24):2245-2257. doi: 10.1056/NEJMoa2208601. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36322838.

6 Sémaglutide et excès de poids, *La Revue Prescrire* 2022;42:469(811-3).

7 Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2083-2091. doi: 10.1038/s41591-022-02026-4. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36216945; PMCID: PMC9556320.

8 Wegovy : EPAR – Risk management plan summary. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/wegovy-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

9 Lau D, Padwal R. In adults with overweight or obesity, continued weekly semaglutide after a 20-wk run-in improved weight loss. Comment on : Rubino D, Abrahamsson N, Davies M , et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity : the step 4 randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(14):1414-1425. *Ann Intern Med* 2021;174(8):JC88. doi: 10.7326/ACPJ202108170-088.

10 Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2022;399:259-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01640-8.

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.