

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania semaglutynu w kontroli masy ciała: dowody z programu STEP.

Amaro A, Sugimoto D, Wharton S.
Postgrad Med 2022; 134(sup1): 5-17.

Otyłość to wieloczynnikowa, złożona i postępująca choroba związana z różnymi powikłaniami zdrowotnymi i zwiększoną śmiertelnością. Modyfikacja stylu życia ma kluczowe znaczenie dla kontroli masy ciała, ale może być niewystarczająca do utrzymania klinicznie znaczącej redukcji masy ciała. Terapie farmakologiczne są zalecane jako uzupełnienie interwencji związanych ze stylem życia i mają na celu wywołanie i utrzymanie klinicznie znaczącej redukcji masy ciała oraz obniżenie ryzyka rozwoju chorób współistniejących.

Glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) jest inkretynowym hormonem metabolicznym odpowiedzialnym za szereg efektów fizjologicznych. Jednym z nich jest zależne od glukozy zwiększanie produkcji insuliny i hamowanie wydzielania glukagonu oraz wpływ na kontrolę apetytu. Poprzez działanie ośrodkowe agonizm receptora GLP-1 powoduje zmniejszenie apetytu, sprzyja uczuciu sytości i zmniejsza spożycie energii.

Od 2005 roku kilka związków będących agonistami receptora GLP-1 (GLP-1RAs) zostało zatwierdzonych do leczenia cukrzycy typu 2, w tym eksenatyd (o krótkim i przedłużonym uwalnianiu), liksysenatyd, liraglutyd, dulaglutyd, albiglutyd i semaglutyd. Spośród nich, semaglutyd (w formie podskórnej) i liraglutyd są obecnie zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do przewlekłego kontrolowania masy ciała u pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2D) lub bez tej choroby. Program STEP (*Semaglutide Treatment Effect in People with obesity*), na który składa się pięć badań klinicznych, został zaprojektowany w celu zbadania wpływu semaglutynu w porównaniu z placebo na redukcję masy ciała, oraz oceny bezpieczeństwa i tolerancji leku u dorosłych z nadwagą lub otyłością (Tab. 1).

Tabela 1. Kluczowe punkty końcowe w badaniach STEP 1-5.

	STEP 1 Kontrola masy ciała	STEP 2 Kontrola masy ciała w T2D	STEP 3 Kontrola masy ciała za pomocą IBT (tylko USA)	STEP 4 Podtrzymywanie kontroli masy ciała ^c	STEP 5 Długotrwała kontrola masy ciała
Pierwszorzędowe punkty końcowe					
semaglutyd s.c. 2,4 mg/tydz. vs placebo					
% zmiana masy ciała ^a	✓	✓	✓	✓	✓
Redukcja masy ciała ≥5% ^b	✓	✓	✓		✓
Potwierdzające drugorzędowe punkty końcowe					
semaglutyd s.c. 2,4 mg/tydz. vs placebo					
Redukcja masy ciała ≥10% ^b	✓	✓	✓		✓
Redukcja masy ciała ≥15% ^b	✓	✓	✓		✓
Zmiana obwodu talii ^a	✓	✓	✓	✓	✓
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi ^a	✓	✓	✓	✓	✓
Zmiana punktacji w skali SF-36 ^a	✓	✓	✓	✓	
Zmiana punktacji w skali IWQOL-Lite-CT ^a	✓	✓			
Zmiana HbA _{1c} ^a		✓			
semaglutyd s.c. 2,4 mg/tydz. vs semaglutyd s.c. 1,0 mg/tydz.					
% zmiana masy ciała ^a		✓			

^a Ocena jako zmiana od wartości wyjściowej (randomizacja) do zakończenia leczenia w 68. tygodniu (STEP 1-4) lub 104. tygodniu (STEP 5).

^b Ocena od wartości wyjściowej (randomizacja) w 68. tygodniu (STEP 1-4) lub 104. tygodniu (STEP 5).

^c Pierwszorzędowe i potwierdzające drugorzędowe punkty końcowe badania STEP 4 oceniano od randomizacji (20. tydzień) do 68. tygodnia.

HbA_{1c}, hemoglobina glikowana; IBT, intensywna terapia behawioralna; IWQOL-Lite-CT, Kwestionariusz oceniający wpływ masy ciała na jakość życia; sc, podanie podskórne; SF-36, 36-punktowa skrócona ankieta dotycząca oceny stanu zdrowia; T2D, cukrzyca typu 2.

Wnioski z programu STEP (badania STEP 1-5):

- W badaniach STEP 1-3 wykazano, że u osób dorosłych z nadwagą lub otyłością znaczną redukcję masy ciała wynoszącą od 15% do 16% u pacjentów bez T2D oraz 9,6% u osób z T2D można osiągnąć stosując raz w tygodniu podskórnie semaglutyd w dawce 2,4 mg.
- W badaniu STEP 4 przejście na placebo po 20-tygodniowym okresie podawania semaglutylu w dawce 2,4 mg spowodowało wzrost masy ciała, podczas gdy kontynuacja do 48 tygodnia leczenia semaglutylem w dawce 2,4 mg spowodowała dalszą znaczną redukcję masy ciała.
- Wyniki badań STEP 4 i 5 podkreślają, że otyłość jest chorobą przewlekłą i wskazują na znaczenie długotrwałego leczenia w celu osiągnięcia i utrzymania klinicznie znaczącej redukcji masy ciała.
- W badaniach STEP 1-5 znacznie więcej pacjentów osiągnęło klinicznie znaczącą redukcję masy ciała $\geq 5\%$ stosując semaglutyd 2,4 mg niż placebo.
- Semaglutyd w dawce 2,4 mg raz w tygodniu był ogólnie dobrze tolerowany przez uczestników badań STEP 1-5. Profil bezpieczeństwa semaglutylu był zgodny ze znanym profilem GLP-1RA, a zdarzenia żołądkowo-jelitowe były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi.
- Większość zdarzeń żołądkowo-jelitowych była przemijająca, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i ustępowała bez trwałego przerywania leczenia.
- Stopniowe zwiększanie dawki może pomóc złagodzić lub zapobiec działaniom niepożądanym ze strony przewodu pokarmowego.

Dodatkowa charakterystyka badań STEP:

STEP 1

- Podwójnie zaślepione, randomizowane badanie fazy 3
- Populacja: 1961 pacjentów z otyłością lub nadwagą i bez T2D
- Czas leczenia: 68 tygodni
- Interwencja: semaglutyd w dawce 2,4 mg/tydz. lub placebo plus interwencja dotycząca stylu życia
- Stosowano stopniowe zwiększanie dawki przez początkowy okres 16 tygodni w celu złagodzenia potencjalnych skutków ubocznych

- Oceniano zmiany masy ciała i parametrów kardiometabolicznych oraz zmiany w samoocenie funkcjonowania fizycznego

KLUCZOWE WYNIKI:

- Redukcja masy ciała:
semaglutyd: -14,9%;
placebo: -2,4%
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała $\geq 5\%$:
semaglutyd: 86,4%;
placebo: 31,5%
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała $\geq 10\%$:
semaglutyd: 69,1%;
placebo: 12%

STEP 2

- Podwójnie zaślepione, randomizowane badanie fazy 3
- Populacja: 1210 pacjentów z otyłością lub nadwagą i z T2D
- Czas leczenia: 68 tygodni
- Interwencja: semaglutyd w dawce 2,4 mg/tydz. lub 1,0 mg/tydz. lub placebo plus interwencja dotycząca stylu życia
- Stosowano stopniowe zwiększanie dawki przez początkowy okres 16 tygodni w celu złagodzenia potencjalnych skutków ubocznych
- Oceniano zmiany masy ciała i parametrów kardiometabolicznych oraz zmiany w samoocenie funkcjonowania fizycznego

KLUCZOWE WYNIKI:

- Redukcja masy ciała:
semaglutyd 2,4 mg: -9,6%;
semaglutyd 1,0 mg: -7,0%;
placebo: -3,4%
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała $\geq 5\%$:
semaglutyd 2,4 mg: 68,8%;
semaglutyd 1,0 mg: 57,1%;
placebo: 28,5%
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała $\geq 10\%$:
semaglutyd 2,4 mg: 45,6%;
semaglutyd 1,0 mg: 28,7%;
placebo: 8,2%

STEP 3

- Podwójnie zaślepiione, randomizowane badanie fazy 3
- Populacja: 611 pacjentów z otyłością lub nadwagą i bez T2D
- Czas leczenia: 68 tygodni
- Interwencja: semaglutyd w dawce 2,4 mg/tydz. lub placebo plus intensywna terapia behawioralna (tylko w Stanach Zjednoczonych)
- Stosowano stopniowe zwiększanie dawki przez początkowy okres 16 tygodni w celu złagodzenia potencjalnych skutków ubocznych

- Oceniano zmiany masy ciała i parametrów kardiometabolicznych oraz zmiany w samoocenie funkcjonowania fizycznego

KLUCZOWE WYNIKI:

- Redukcja masy ciała:
semaglutyd: –16%;
placebo: –5,7%
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała $\geq 5\%$:
semaglutyd: 86,6%;
placebo: 47,6%
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała $\geq 10\%$:
semaglutyd: 75,3%;
placebo: 27,0%

STEP 4

- Podwójnie zaślepiione, randomizowane badanie fazy 3
- Populacja: 902 pacjentów z otyłością lub nadwagą bez T2D (randomizowano 803 pacjentów)
- Czas leczenia: 68 tygodni (20 tygodni fazy wstępnej + 48 tygodni terapii semaglutydem lub placebo)
- Interwencja: semaglutyd w dawce 2,4 mg/tydz. lub 1,0 mg/tydz. lub placebo plus interwencja dotycząca stylu życia
- Stosowano stopniowe zwiększanie dawki przez początkowy okres 16 tygodni w celu złagodzenia potencjalnych skutków ubocznych

- Oceniano zmiany masy ciała i parametrów kardiometabolicznych oraz zmiany w samoocenie funkcjonowania fizycznego

KLUCZOWE WYNIKI:

- Redukcja masy ciała:
semaglutyd: –7,9%;
placebo: 6,9%
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała $\geq 5\%$:
semaglutyd: 88,7%;
placebo: 47,6%
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała $\geq 10\%$:
semaglutyd: 79,0%;
placebo: 20,4%

STEP 5

- Podwójnie zaślepiione, randomizowane badanie fazy 3
- Populacja: 304 pacjentów z otyłością lub nadwagą i bez T2D
- Czas leczenia: 104 tygodnie
- Interwencja: semaglutyd w dawce 2,4 mg/tydz. lub 1,0 mg/tydz. lub placebo plus interwencja dotycząca stylu życia
- Stosowano stopniowe zwiększanie dawki przez początkowy okres 16 tygodni w celu złagodzenia potencjalnych skutków ubocznych
- Oceniano zmiany masy ciała i parametrów kardiometabolicznych

KLUCZOWE WYNIKI:

- Redukcja masy ciała:
semaglutyd: –15,2%;
placebo: –2,6%
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała $\geq 5\%$:
semaglutyd: 77,1%;
placebo: 34,4%
- Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała $\geq 10\%$:
semaglutyd: 61,8%;
placebo: 13,3%

* Wg ChPL Wegovy® dawką semaglutylu, zatwierdzoną do stosowania w terapii otyłości jest 2,4 mg/tydzień, podskórnie.