

Studieanmeldelse af SELECT-studiet

Det mener IRF om SELECT-studiet

- På baggrund af SELECT studiet og den nuværende viden kan semaglutid ikke bredt anbefales til patienter med overvægt og hjerte-kar-sygdom grundet usikkerhed om effekten og en ikke klinisk relevant forskel i risiko for ét nyt hjerte-kar-tilfælde.
- Vægttab og reduktion i taljemål synes at stagnere efter et års behandling med semaglutid.
- Mange ophører med semaglutidbehandlingen i SELECT-studiet pga. bivirkninger.
- SELECT-studiet er forbundet med høj risiko for bias.

Kort om studiet

I SELECT-studiet undersøges effekten af behandling med semaglutid til patienter med overvægt og hjerte-kar-sygdom (1). Af resultaterne ses en reduktion på 1,5 % i absolut risiko for at et nyt hjerte-kar-tilfælde indtræffer hos dem i behandling med semaglutid sammenlignet med placebogruppen. Dette er svarende til et "Number needed to treat" (NNT) på 65 efter 4 års behandling dvs. at 65 højrisiko hjerte-kar-patienter skal behandles med semaglutid i 4 år for at ét hjerte-kar-tilfælde undgås. Der ses et højt frafald fra behandlingen i studiepopulationen pga. bivirkninger (Number needed to harm (NNH) = 47). Derudover mangler studiet en beskrivelse af den del af studiepopulationen, der vælger at frafalde behandlingen eller studiet. IRF i Sundhedsstyrelsen vurderer, at der er høj risiko for bias i studiet (2).

Baggrund

SELECT-studiet havde til formål at undersøge om semaglutid reducerer risikoen for hjerte-kar-tilfælde hos patienter med overvægt og tidligere hjerte-kar-sygdom sammenlignet med placebo.

Metode

SELECT-studiet er et multicenter, randomiseret, placebokontrolleret, event-drevet superiority studie. Dette indebærer, at antallet af hjerte-kar-tilfælde, der opstår under studiet afgør, hvornår sponsor stopper studiet.

Inklusionskriterier: Patienter med tidligere hjerte-kar-sygdom (tidligere akut myokardieinfarkt (AMI) 76 % og/eller stroke 23 % og/eller symptomatisk perifer arteriel sygdom 9 %), BMI \geq 27, alder \geq 45 år og uden aktuell eller tidligere diabetes.

Eksklusionskriterier: Patienter med NYHA klasse IV hjertesvigt, historik med diabetes eller hæmoglobin A1c (HbA1c) \geq 6.5 %, terminal nyresygdom og/eller dialyse. Derudover blev deltagere med myokardieinfarkt (MI), ustabil angina, apopleksi eller anden iskæmisk hjerteanfald indenfor de sidste 60 dage ekskluderet.

SELECT-studiet foregik i 41 lande fordelt på 804 forskellige kliniske lokationer.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten semaglutid 2,4 mg/uge (optitreret til maksimal dosis over 16 uger med en øgning hver 4. uge svarer til følgende doser 0,5, 1,0, 1,7 og 2,4 mg) eller placebo.

Det primære effektmål var et sammensat mål for hjerte-kar-sygdom og død (defineret ved død af hjerte-kar-sygdom, nonfatal myokardie infarkt eller nonfatal apopleksi (MACE)). MACE som effektmål benyttes bl.a. også som effektmål i diabetes-studier.

Studiet blev designet med antagelsen om en "event rate" på 2,2 % for MACE, en varighed på 59 måneder og et årligt frafald fra studiet på 1 %.

SELECT-studiet var fuldt sponsoreret af Novo Nordisk, som tabulerede, opbevarede og analyserede data rapporteret i artiklen. Interimanalysen blev udført af en uafhængig statistiker, men denne er ikke blevet publiceret.

Kvalitetsvurdering

Risiko for bias ved SELECT-studiet blev udført individuelt af to bedømmere fra Enhed for Evidensbaseret Medicin med Cochranes risk of bias 2 tool (Rob-2).² Ved konsensus vurderede de, at studiet var af høj risiko for bias, jf. Figur 1.

Figur 1: "Risk of Bias 2"-analyse af SELECT-studiet

Randomisation process	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Risk of Bias
+	!	-	+	-	-
Low risk	Some concerns	High risk	Low risk	High risk	High risk

Bedømmerne vurderede, at det store frafald fra studiet og behandlingen sandsynligvis har påvirket resultatet. Grundet manglende analyse af hvem der frafaldt studie og behandling, eller forsøg på at korrigere for dette, er det uvist, hvilke konsekvenser det har haft på effektmålene.

Et event-drevet studie som SELECT, hvor der ikke er prædefineret en slutdato, har en øget risiko for selektionsbias. I SELECT-studiet fraviges der fra protokollens planlagte antal af hjerte-kar-tilfælde (1225 i alt) og yderligere 45 hjerte-kar-tilfælde tælles med. Dette kan være tegn på selektionsbias. Der rapporteres desuden heller ikke talværdier for vægt og taljemål efter 104 uger, selvom det fremgår af protokollen og appendix, at disse er målt i flere år efter.

Resultater

I alt blev 17.604 patienter randomiseret til enten semaglutid (n=8803) eller placebo (n=8801). Der var ingen forskel i baseline-karakteristika mellem de to grupper. Den gennemsnitlige alder var 61,6 år ($\pm 8,9$ år) og 72,3 % var mænd. Den gennemsnitlige BMI ved inkludering var 33,3 (± 5) og 71,5 % havde et BMI ≥ 30 . 75 % havde tidligere myokardieinfarkt og 66,5 % havde myokardieinfarkt som eneste hjerte-kar-sygdoms inklusionskriterie. 25 % af patienterne havde kronisk hjertesvigt.

Ifølge artiklen fuldførte 96,9 % af populationen studiet (deltog i follow-up eller døde undervejs), men henholdsvis 26,7 % af semaglutidgruppen og 23,6 % af placebogruppen stoppede behandlingen før tid. Heraf stoppede 16,6 % af semaglutidgruppen og 8,2 % af placebogruppen pga. bivirkninger (bl.a. gastrointestinale (10%) og galdeblære-relaterede tilstande (3%)), hvilket svarer til en NNH for bivirkningsrelateret behandlingsophør med semaglutid på 47 efter 1 år.

Mediantid i behandling (eksponering) var 33,3 måneder ($\pm 14,4$ måneder) for semaglutid og 35,1 måneder ($\pm 13,0$ måneder) for placebo. Efter 2 år var 77 % af patienterne i semaglutidgruppen i behandling med måldosis på 2,4 mg/uge.

Der var 569 (6,5 %) hjerte-kar-tilfælde (MACE) i semaglutidgruppen og 701 (8 %) tilfælde i placebogruppen. Dette gav en hazard ratio (HR) på 0,80 (95 % confidence interval (CI) 0,72-0,90). Den absolutte risikoreduktion var 1,5 % og "Number needed to treat" (NNT) for at forhindre et hjerte-kar-tilfælde er beregnet til 65 (95 % CI for NNT 46-130, beregnet ud fra HR) efter 48 måneder. Medicinrådet har i forbindelse med deres behandlingsvejledning for farmakologisk behandling af diabetes sat en grænse for mindste kliniske relevante forskel i NNT for MACE på 50 ved 5 års behandling (3). NNT for semaglutid i SELECT-studiet svarer til 53 (95 % CI 35-109) ved 5 års behandling, hvilket er over grænsen for mindste klinisk relevante forskel. Idet 95 % CI inkluderer 50 og spænder fra 35 til 109 nedgraderes resultatet for præcision, da det både kan ligge >2 gange højere og lidt under grænsen for den mindste klinisk relevante forskel. Protokollen specificerer, at studiet skulle stoppe ved 1225 hjerte-kar-tilfælde, men HR blev beregnet ud fra 1270 hjerte-kar-tilfælde.

Studiet viser, at vægttabet når et plateau efter det første år, hvorefter det procentvise vægttab stagnerer indtil uge 221 (4 år og 3 måneder efter start af behandlingen). Det samme ses ved taljemål, hvor reduktionen heraf sker i løbet af det første år, hvorefter det stagnerer og når et plateau indtil målingerne ophører ved uge 208 (4 år efter start af behandlingen). Den gennemsnitlige ændring i vægt fra baseline indtil uge 104 var på -9,39 % ($\pm 0,09$ %) i semaglutidgruppen og -0,88 % ($\pm 0,08$ %) i placebogruppen. Taljemål ændrede sig -7,56 cm ($\pm 0,09$ cm) i semaglutidgruppen og -1,03 cm ($\pm 0,09$ cm) i placebogruppen. Total kolesterol ændrede sig -4,36 % i semaglutidgruppen og -1,92 % i placebogruppen, hvor LDL ændrede sig -5,25 % i semaglutidgruppen og -3,20 % i placebogruppen.

Diskussion

Sundhedsstyrelsen vurderer, på baggrund af SELECT-studiet, at det er usikkert om behandling med semaglutid i betydelig grad reducerer risikoen for ét nyt hjerte-kar-tilfælde hos patienter med tidligere hjerte-kar-sygdom og overvægt. Der er lav tiltro til estimatet grundet upræcist resultat i forhold til mindste kliniske relevante forskel og risiko for bias.

Protokollen specificerede, at studiet skulle stoppes efter 1225 hjerte-kar-tilfælde, men HR er beregnet på 1270 tilfælde. Det er uklart, hvad HR var efter de planlagte 1225 hjerte-kar-tilfælde, samt hvordan de 45 ekstra hjerte-kar-tilfælde fordelte sig mellem semaglutid- og placebogruppen. Novo Nordisk har hertil forklaret, at det tog 20 uger at stoppe studiet og afvikle de sidste besøg. De har ikke undersøgt eller oplyst om fordelingen af de 45 ekstra hjerte-kar-tilfælde mellem semaglutid- og placebogruppen.

SELECT-studiet havde et langt større frafald end de 1 %, som forskerne havde forudsagt før start. Det er uklart hvorfor "Missing" og "Currently no contact" medregnes under "Did not complete treatment" og ikke som "Did not complete trial", samt hvad "Other" dækker over. Hertil forklarede Novo Nordisk, at "Currently no contact" og "Other" var kategorier, der kunne vælges i et skema som forklaring på ophør af behandling med semaglutid, men Novo Nordisk uddyber ikke, hvorfor disse tælles som "fortsat deltagende i studiet". "Missing" betyder, at skemarubrikken ikke var udfyldt.

Det er ligeledes uklart, hvad baseline karakteristika var blandt dem, der ikke færdiggjorde studiet eller behandlingen. Novo Nordisk svarede hertil, at de ikke på nuværende tidspunkt har lavet denne analyse.

Referencer

(1) Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023. NEJMoa2307563.

(2) RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials | Cochrane Bias Besøgt 17.01.2024

(3) Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antidiabetika til type 2-diabetes. Medicinrådet, 2023.