
司美格鲁肽 2.4 mg (Wegovy®) 心血管结局数据在美国心脏协会科学会议上公布并同步发表于新英格兰医学杂志 (NEJM)

- 司美格鲁肽达成 20% 的主要心血管不良事件 (MACE) 风险降低, 具有统计学意义, 且风险降幅在各年龄、性别、种族和初始体质指数 (BMI) 组别中表现一致。
- 司美格鲁肽 2.4 mg 在多个心血管终点均表现出一致的治疗获益。
- 在起始治疗后不久即出现 MACE 风险降低, 提示司美格鲁肽 2.4mg 具有减重以外的其他作用

丹麦 Bagsværd, 2023 年 11 月 11 日——诺和诺德今天在美国费城举行的美国心脏协会 (AHA) 科学会议上公布了 SELECT 试验的主要结果; SELECT 试验是一项具有里程碑意义的 3 期心血管结局试验, 研究每周注射一次的司美格鲁肽 2.4 mg (Wegovy®) 在超重或肥胖症且已确诊心血管疾病 (CVD) 但无糖尿病病史的成年患者中的疗效。上述数据同时也发表在了《新英格兰医学杂志》(NEJM) 之上¹。

之前报告的主要结果显示: 相较于安慰剂, 司美格鲁肽 2.4 mg 在长达 5 年的时间内实现了 20% 的 MACE 风险降低, 具有统计学意义 (HR: 0.80; 95% 置信区间: 0.72; 0.90, $p < 0.001$)。此次公布的结果显示: 在各个年龄、性别、种族和初始体质指数 (BMI) 组别中均实现了 MACE 风险降低¹。结果还表明在治疗起始之后不久就出现 MACE 风险降低的治疗获益, 该作用早于司美格鲁肽 2.4mg 完全通过减重带来的预期获益。这提示了单纯的减重可能无法完全解释司美格鲁肽 2.4 mg 在降低 MACE 风险方面的获益¹。

全球每年有近 1800 万人死于 CVD, 这是全球致残和致死的主要原因^{2,3,4}。尽管心血管疾病死亡率在过去 20 年间出现下降, 但肥胖症相关心血管疾病死亡却显著上升⁵。肥胖症可导致心血管疾病发病率和死亡率的增加, 且与高血压和炎症等风险因素相关^{3,6}。

“首次有证据表明, 在 $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ 且确诊 CVD 但无糖尿病病史的高危患者中, 司美格鲁肽 2.4mg 可改善心血管结局。”主要研究作者、克利夫兰医学中心心血管医学部研究副主任、诺和诺德付费顾问 Michael Lincoff 博士表示。“SELECT 研究中观察到的 3 点 MACE 风险降低提示肥胖症治疗可能有了新的选择, 有望应对全球可预防死亡的部分主要原因。”

对 MACE 3 个组分的分析显示, 非致死性心梗或心脏病发作风险相较安慰剂降低 28% (HR: 0.72; 95% 置信区间: 0.61; 0.85), 心血管死亡风险较安慰剂降低 15%

(HR: 0.85; 95%置信区间: 0.71; 1.01, 在试验期内无统计学意义), 而非致死性卒中风险较安慰剂降低 7% (HR: 0.93; 95%置信区间: 0.74; 1.15, 在试验期内无统计学意义)¹。此外, 监测的心血管终点均观测到一致的获益¹。确证性次要终点表明, 复合心衰事件风险(包括心血管死亡、因心衰紧急就诊和住院)相较于安慰剂降低了 18% (HR: 0.82; 95%置信区间: 0.71; 0.96), 全因死亡率较安慰剂降低 19% (HR: 0.81; 95%置信区间: 0.71; 0.93)¹。因试验期内的心血管死亡结果不具有统计学意义, 基于层级检验原则, 其余次要验证性终点未进行优效性检验¹。

支持性次要终点也显示, 司美格鲁肽 2.4 mg 在其它心血管风险因素方面具有获益, 包括降低血压、胆固醇和血糖水平等¹。尽管此试验并非减重试验, 但在试验中接受了司美格鲁肽治疗的受试者仍然实现了平均 9.4%的总体重降幅, 且在整个试验期内得到了维持¹。

“此项具有里程碑意义的研究建立在肥胖症领域 20 余年研究的基础之上, 肥胖症是一种严重的慢性疾病, 与严重的合并症和结局相关。SELECT 研究的结果将产生重要影响, 可能改变我们认识和治疗肥胖症的方式。”诺和诺德全球开发执行副总裁 Martin Lange 表示。“对于肥胖症患者以及全球科学届来说, 这些结果都具有重要意义, 预示着司美格鲁肽 2.4mg 管理肥胖症并降低潜在心血管疾病风险的新时代即将来临。”

在试验中, 司美格鲁肽 2.4 mg 展示出了安全且耐受性良好的特性, 与此前司美格鲁肽 2.4 mg 的各项试验一致^{1,7,8}。

诺和诺德已在美国和欧盟递交了 Wegovy[®]药品说明书更新申请, 以增加在 BMI \geq 27 kg/m² 且确诊心血管疾病的成年人中降低主要不良心血管事件风险的适应症。相关审批决定预计将于 2024 年做出。美国食品药品监督管理局 (FDA) 近期对 Wegovy[®]药品说明书中增加 SELECT 数据授予了优先审评资格。

关于 SELECT

SELECT (司美格鲁肽在超重或肥胖症患者中对心脏病和卒中的影响) 是一项随机、双盲、平行分组、安慰剂对照的试验, 评估在超重或肥胖症且已确诊 CVD 但无糖尿病病史的人群中, 在标准治疗基础上司美格鲁肽 2.4 mg 和安慰剂降低 MACE 风险的疗效¹。

被纳入试验的受试者年龄 \geq 45 岁且 BMI \geq 27kg/m²。按年龄分组的基线人口统计学数据显示, 24%的受试者在 45-54 岁之间, 38%在 55-64 岁之间, 30%在 65-74 岁之间, 8%在 75 岁以上。按种族或族群分类, 84%的受试者为白人, 10%为西班牙裔或拉美裔, 8%为亚裔, 4%为黑人, 3%为其它族群。受试者中男性和女性占比分别为 72%和 28%¹。

试验共招募了 17,604 名成人，在 41 个国家和地区的 800 多个研究中心开展了研究。SELECT 试验于 2018 年启动，是诺和诺德历史上规模最大的一项试验¹。

关于 Wegovy® (司美格鲁肽 2.4 mg)

Wegovy® (每周一次皮下注射的司美格鲁肽 2.4 mg) 是一种 GLP-1 受体激动剂，在低热量饮食和增加体力活动的基础上，适用于 BMI≥30kg/m² (肥胖) 或 BMI≥27 kg/m² (超重) 且伴有至少一种体重相关合并症的成人，以及年龄在 12 岁及以上且初始 BMI 在同年龄、同性别人群 95%及以上 (肥胖) 的青少年患者的长期体重管理⁸。Wegovy®已在美国、丹麦、挪威、德国、英国、冰岛和瑞士上市。

参考文献:

1. Lincoff A, Brown-Frandsen K, Colhoun H, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563.
2. World Health Organization. Cardiovascular Disease Fact Sheet. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Last accessed: November 2023.
3. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med*. 2009; 6:e1000058.
4. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022; 145:e722-e759.
5. Raisi-Estabragh Z, Kobo O, Mieres J, et al. Racial Disparities in Obesity-Related Cardiovascular Mortality in the United States: Temporal Trends From 1999 to 2020. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12:e028409.
6. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019;92:98-107.
7. Wilding J, Batterham R, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021; 384:989-1002.
8. Wegovy® (semaglutide) injection 2.4 mg Prescribing Information. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk Inc.; 2023.