



# Wegovy (semaglutid)

## Præparatanmeldelse:

## IRF's samlede vurdering

Sundhedsstyrelsen (Indsatser for Rationel Farmakoterapi, IRF) vurderer, at prisen for Wegovy (semaglutid) er for høj, også selvom data tyder på, at Wegovy hos de fleste giver et klinisk relevant vægttab hos mennesker med overvægt, når det gives som supplement til kostomlægning og fysisk aktivitet. I den forbindelse bør en potentiel månedlig udgift for patienten på mere end 2.000 kr. også ses i lyset af, at vægttabet generelt kun kan forventes fastholdt, så længe behandlingen med Wegovy pågår. På samfundsniveau er der således tale om en stor blivende udgift, hvis en stor gruppe mennesker med svær overvægt skal have præparatet. Der forventes i løbet af 2023 at komme data vedrørende effekt på hjerte-kar-sygdom, hvilket kan ændre på vurderingen.

Selvom kliniske studier med Wegovy til vægttab har vist bedre effekt end både placebo og liraglutid, og tilsyneladende en mere fordelagtig bivirkningsprofil end orlistat og bupropion-naltrexon, så finder Sundhedsstyrelsen (IRF) fortsat, at farmakologisk behandling generelt skal have en mindre rolle i behandlingen af overvægt. Behandling af overvægt med Wegovy skal derfor ikke være førstevalg, men kan efter konkret lægefaglig vurdering supplere ikke-farmakologiske tiltag, fx hvis vægttab forventes at give væsentlig forbedring af patientens helbred og livskvalitet, eller hvor vægttab er påkrævet for, at patienten kan få tilbudt anden nødvendig behandling f.eks. en operation.

Data fra kliniske studier indikerer, at Wegovy aktuelt er det mest effektive lægemiddel på markedet i godkendt til behandling af vægttab. De fleste, der behandles får bivirkninger fra mave-tarm-kanalen. Bivirkningsprofilen tyder på at være sammenlignelig med liraglutid, men kan være mere fordelagtig end ved behandling med orlistat og bupropion-naltrexon.

Wegovy er godkendt som tillægsbehandling til ændret livsstil i form af kaloriereduceret kost og øget fysisk aktivitet. De markante vægttab er set, når Wegovy er kombineret med kaloriereduceret kost (500 kcal underskud dagligt) og fysisk aktivitet (150 min. ugentligt). Data viser samtidig, at personer ikke fastholder deres vægttab, når behandlingen med Wegovy ophører.

## Baggrund

### Godkendt indikation

Wegovy kan bruges til vægttab og -vedligeholdelse i tillæg til en kaloriereduceret kost og øget fysisk aktivitet, hos voksne med:

- BMI på mindst 30 *eller*
- BMI mellem 27-30, som samtidig har mindst én vægtrelateret tilstand, såsom: Prædiabetes, type 2-diabetes, forhøjet blodtryk, forhøjet kolesterol, søvnapnø (hyppige åndedrætsophold under søvn) eller hjerte-kar-sygdom.

### Virkningsmekanisme

Wegovy er en GLP-1-analog. GLP-1 er en fysiologisk regulator for appetit og kalorieindtag, og GLP-1-receptoren er til stede i flere områder af hjernen, der er involveret i appetitregulering. Wegovy reducerer energiindtaget, øger følelsen af mæthed, forbedrer kontrollen over madindtag, reducerer følelsen af sult



samt hyppigheden og intensiteten af madtrang. Desuden reducerer Wegovy præferencen for fødevarer med højt fedtindhold. <sup>i</sup>

## Effekt

Effekten af Wegovy på vægten er undersøgt i en række dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede fase III studier, kaldet STEP-programmet <sup>ii,iii,iv,v</sup>. Personerne i studierne havde mindst én gang forsøgt at opnå vægttab ved kostomlægning, samtidig med de havde enten svær overvægt (BMI  $\geq 30$ ) eller overvægt (BMI 27-30) med mindst en samtidig vægt-relateret tilstand, som tidligere beskrevet. Personerne blev behandlet i op til 2 år, og behandling blev suppleret med en kaloriereduceret kost og øget fysisk aktivitet. De fleste studier sammenlignede med placebo og et enkelt studie sammenlignede med liraglutid 3,0 mg (Saxenda®) <sup>y</sup>.

I alle studierne opnåede en væsentlig større andel af deltagerne behandlet med Wegovy et betydeligt vægttab sammenlignet med placebo eller liraglutid (tabel 1). Et enkelt studie (STEP 4) undersøgte effekten efter ophør med Wegovy, og her tog deltagerne langsomt på igen efter ophør med behandlingen (ikke vist i tabellen) <sup>vi</sup>. Der kunne i studierne ses en normalisering af metabolisk dysfunktion, herunder nedsat udvikling af diabetes, og en bedre fysisk funktionsevne ved det opnåede vægttab.

Der findes endnu ikke langtidsstudier, der har vist, om der er effekt af farmakologisk opnået vægttab på komplikationer fra hjerte-kar-systemet og dødelighed. SELECT-studiet, der undersøger forholdet mellem behandling med Wegovy og hjerte-kar-sygdom hos voksne personer med overvægt, forventes i løbet af 2023 <sup>vii</sup>.

Alle deltagere i godkendelsesstudierne havde kontakt med diætist hver 4. uge, som kunne følge op på deltagerne, og om de fulgte de krav, der var til diæt og øget fysisk aktivitet, som var henholdsvis dagligt kalorieunderskud på 500 kcal og ugentligt øget aktivitet i min. 150 minutter.

Tabel 1: Andelen af deltagere der reducerede deres kropsvægt med  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$  og  $\geq 20\%$  i STEP 1, 2, 5 og 8. <sup>viii,ix</sup>

	STEP 1		STEP 2		STEP 5		STEP 8		
	Vægtkontrol		Vægtkontrol hos personer med type-2 diabetes		Langsigtet vægtkontrol		Vægtkontrol ved Wegovy-behandling sammenlignet med liraglutid		
	Wegovy 2,4 mg	Placebo	Wegovy 2,4 mg	Placebo	Wegovy 2,4 mg	Placebo	Wegovy 2,4 mg	Liraglutid 3,0 mg	Placebo
	Efter 68 uger		Efter 68 uger		Efter 104 uger		Efter 68 uger		
Andel af deltagere (%)									
$\geq 5\%$	92	33	73	28	83	35	91	62	30
$\geq 10\%$	75	12	50	7	67	13	74	28	16
$\geq 15\%$	55	5,0	28	2,6	57	6,4	57	14	5,8
$\geq 20\%$	35	2,0	14	1,2	40	2,8	41	6,5	2,9

## Behandlingsvejledninger om behandling af overvægt

Behandlingen af overvægt er som udgangspunkt baseret på non-farmakologiske tiltag med fokus på mere hensigtsmæssige kost- og motionsvaner. <sup>x,xi,xii</sup> Farmakologisk behandling har for nuværende begrænset plads i behandlingen og skal aldrig være førstevalg, men kan supplere ikke-farmakologiske tiltag hos udvalgte mennesker med overvægt, fx hvor et vægttab vurderes at kunne forbedre patientens helbredstilstand. <sup>xiii</sup>

På det danske marked findes aktuelt Mysimba (bupropion-naltrexon), Regenon (amfepramon), Orlistat (orlistat), Saxenda (liraglutid) og Wegovy (semaglutid), som er godkendt til farmakologisk behandling af overvægt (tabel 3). Ingen af præparaterne har tilskud. Pris, effekt, herunder på andet end vægt, og bivirkninger varierer præparaterne imellem, og valg af lægemiddel vil bero på en individuel vurdering. <sup>xiii</sup>



Behandling med Wegovy bør evalueres efter 3 måneder og kun fortsættes, hvis der er opnået et klinisk relevant vægttab på mindst 5% af udgangsvægten, og herefter fortsat evalueres hver 3.-4. måned det første år.<sup>xi</sup> Der findes ikke nogen studier af effekten ved langtidsbehandling, og ved behandlingsophør er der høj risiko for vægtøgning, hvorfor det må formodes, at mange mennesker vil have brug for gentagne eller langvarige behandlinger for at vedligeholde effekten.

## Overvejelser før behandling

Før opstart af behandling med Wegovy bør patienten udredes og behandles for eventuelle underliggende lidelser, fx endokrine (hypothyroidisme, hyperkortisolisme, hypogonadisme og væksthormonmangel), spiseforstyrrelser eller uhensigtsmæssigt medicinforbrug. Især spiseforstyrrelser er vigtige at identificere, da man ved spiseforstyrrelser har brug for et andet tilbud end livsstilsintervention.<sup>xi</sup>

Non-farmakologiske metoder, som kaloriereduceret kost og øget fysisk aktivitet, skal være afprøvet i minimum tre til seks måneder indenfor det seneste år inden behandling med Wegovy overvejes. Det skal pointeres, at de opnåede resultater i de kliniske studier er set ved kombination med intensiv kost- og motionsomlægning med et reduceret kalorieindtag.

Der er i primærsektoren varierende muligheder for konkrete tilbud omkring diæt, fysisk aktivitet og generel non-farmakologisk behandling af overvægt. Kostvejledning hos diætister og motionsanvisning hos fysioterapeuter eller andre faggrupper, der har denne kompetence kan være forbundet med egenbetaling.

De fleste deltagere i de kliniske studier med Wegovy havde et klinisk betydende vægttab sammenlignet med en kontrolgruppe, der fik placebo i tillæg til ikke-farmakologisk behandling. Ved ophør af Wegovy tog deltagerne på igen, og deres vægt gik tilbage mod udgangspunktet. Gennemsnitligt var der dog et fortsat vægttab efter ophør, omkring 5%. Deltagerne fortsatte deres regelmæssige opfølgning hos en sundhedsprofessionel én gang månedligt.<sup>i</sup> Personer som tilbydes behandling skal være indforstået med at uden fortsat behandling og opfølgning vil vægten falde tilbage til udgangspunktet eller tæt på udgangspunktet.

## Dosis og administration

Vedligeholdelsesdosis af Wegovy på 2,4 mg én gang ugentligt opnås ved i uge 1-4 at starte med en dosis på 0,25 mg om ugen. For at reducere sandsynligheden for behandlingsophør pga. gener fra mave-tarm-kanalen skal dosis øges over en periode på 16 uger, jf. tabel 2. I tilfælde af betydelige symptomer fra mave-tarm-kanalen udskydes dosisstigning eller dosis reduceres til den tidligere dosis, indtil symptomerne er tilstrækkeligt reduceret eller ophørt.

Ugentlige doser over 2,4 mg anbefales ikke.

Tabel 2: Plan for dosisstigning af Wegovy

Dosisstigning	Ugentlig dosis
Uge 1-4	0,25 mg
Uge 5-8	0,50 mg
Uge 9-12	1,0 mg
Uge 13-16	1,7 mg
Vedligeholdelsesdosis	2,4 mg

## Bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger er symptomer fra mave-tarm-kanalen, som mavesmerter, kvalme, diarré, forstoppelse og opkastninger. Disse bivirkninger var i godkendelsesforsøgene hyppig årsag til, at deltagerne ikke kunne øge dosis som planlagt eller stoppede behandlingen før tid.



Hypoglykæmi (lavt blodsukker) er set hos personer med type 2-diabetes i samtidig behandling med andre lægemidler, der sænker blodsukkeret.

For mennesker med type-2 diabetes i behandling med Wegovy er der set en øget forekomst af retinopati-komplicationer. Dette ses hovedsageligt hos mennesker, der allerede har diabetisk retinopati, og mekanismen er muligvis koblet til et fald i blodglukose.<sup>i</sup>

## Interaktioner

Wegovy forsinket tømning af mavesækken og påvirker potentielt absorptions-hastigheden af samtidigt oralt administrerede lægemidler, men IRF vurderer, at dette ikke har klinisk relevans.

## Kontraindikationer og forsigtighed

Wegovy er kontraindiceret ved allergi overfor indholdsstoffer.

Der er ingen viden om behandling af mennesker med type-1 diabetes, svært nedsat nyre- eller leverfunktion eller hjerteinsufficiens NYHA IV og begrænset viden om behandling af ældre over 75 år og mennesker med inflammatorisk tarmsygdom eller diabetisk gastroparese. Wegovy er ikke undersøgt i kombination med andre lægemidler til vægttab, og kombination bør undgås.<sup>i</sup>

Ved opstart af Wegovy hos mennesker med type 2-diabetes skal lægen overveje at reducere dosis af samtidig administreret insulin eller  $\beta$ -cellestimulerende lægemidler (fx glimepirid) for at mindske risikoen for hypoglykæmi (lavt blodsukker). Mennesker med diabetisk retinopati bør overvåges nøje og behandles ved symptomer på forværring.<sup>i</sup>

## Pris og tilskud

Wegovy har ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud, men lægen kan søge om enkelttilskud.

En pakning med fire doser af anbefalet ugentlig vedligeholdelsesdosis koster 2381,60 kr., og udgiften er derfor 85 kr. pr. dag. Prisen kan ændre sig hver 14. dag. Aktuelle priser kan findes på [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk).

Tabel 3: aktuelle lægemidler på det danske marked til behandling af overvægt<sup>a, b</sup>

Indholdsstof	Navn	Vedligeholdelsesdosis	Ugentlig pris for vedligeholdelsesbehandling
Bupropion-naltrexon	Mysimba®	32 mg / 360 mg, dagligt	222,32 kr.
Liraglutid	Saxenda®	3,0 mg, dagligt	594,00 kr.
Orlistat	Orlistat®	120 mg p.o. i forbindelse med et (fedtholdigt) hovedmåltid	89,04 kr. <sup>c</sup>
Semaglutid	Wegovy®	2,4 mg, ugentligt	595,40 kr.

*a Ingen af de nævnte præparater har generelt eller klausuleret tilskud, men det er muligt at søge enkelttilskud for dem alle.*

*b Bemærk at Regenon® ikke er medtaget i tabellen, da effekt og bivirkninger gør at det ikke kan anbefales til behandling af overvægt, samt at EMA har anbefalet tilbagetrækning af amfepranon-holdige lægemidler.*

*c. For prisberegning er antaget 3 hovedmåltider dagligt.*

## Referencer



- 
- <sup>i</sup> Wegovy produktresumé. Tilgængeligt fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_da.pdf)
- <sup>ii</sup> Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. 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.
- <sup>iii</sup> Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, Rosenstock J, Shimomura I, Viljoen A, Wadden TA, Lingvay I; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Mar 13;397(10278):971-984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667417.
- <sup>iv</sup> Garvey W, Batterham R, Bhatta M, Buscemi S, Christensen L et al. Two-year Effect of Semaglutide 2.4 mg vs. Placebo in Adults with Overweight or Obesity: STEP 5. Abstrakt på Obesity Week 2021.
- <sup>v</sup> Rubino D, Greenway F, Khalid U, O'Neil P, Rosenstock J et al. Semaglutide 2.4 mg vs. Liraglutide 3.0 mg for Weight Management in Overweight or Obesity (STEP 8). Abstrakt på Obesity Week 2021.
- <sup>vi</sup> Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, Lingvay I, Mosenzon O, Rosenstock J, Rubio MA, Rudofsky G, Tadayon S, Wadden TA, Dicker D; STEP 4 Investigators. 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.
- <sup>vii</sup> SELECT studiet. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574597>
- <sup>viii</sup> Medicintilskudsnetets indstilling – Wegovy. Lægemiddelstyrelsen maj 2022. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/senest-opdaterede-indhold/~media/32CBD17CE86C4E77905B70DF41D029B8.ashx>
- <sup>ix</sup> Lægemiddelstyrelsens afgørelse – Wegovy. Lægemiddelstyrelsen juli 2022. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/soeg/~media/64ADE64831734B8CACEB40A476DE5B45.ashx>
- <sup>x</sup> Visitation til kirurgisk behandling af svær fedme. Faglig visitationsretningslinje. Sundhedsstyrelsen 2017. Tilgængelig fra: [https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2017/NKR-fedmekirurgi/Retningslinjer\(nyst\).ashx](https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2017/NKR-fedmekirurgi/Retningslinjer(nyst).ashx)
- <sup>xi</sup> Dansk Endokrinologisk selskab. National behandlingsvejledning om non-kirurgisk behandling af svær overvægt. Tilgængelig fra: <https://endocrinology.dk/nbv/andre-endokrinologiske-sygdomme/non-kirurgisk-behandling-af-svaer-overvaegt/>
- <sup>xii</sup> Farmakologisk behandling af overvægt. Ben Nationale Rekommandationsliste. IRF 2018. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Farmakologisk-behandling-af-overv%C3%A6gt/Baggrundsnotat-Farmakologisk-behandling-af-overvaegt.ashx?la=da&hash=091BE1A794C4EC06C000DBDA8544DCC9C7D5341D>
- <sup>xiii</sup> Lægemidler har begrænset plads til behandling af overvægt hos voksne i almen praksis. Rationel Farmakoterapi 6, 2018. Tilgængelig fra: <https://www.sundhedsstyrelsen.dk/da/Udgivelser/2018/Rationel-Farmakoterapi-6-2018/L%C3%A6gemidler-har-begr%C3%A6nset-plads-til-behandlingen-af-overv%C3%A6gt-hos-voksne-i-almen-praksis>