

Wegovy (Semaglutid)



Præparatanmeldelse

IRF's samlede vurdering

Sundhedsstyrelsen (Indsatser for Rationel Farmakoterapi, IRF) mener på baggrund af nuværende data, at behandling med Wegovy skal have en mindre rolle i behandlingen af overvægt og kun opstartes i få tilfælde. Selvom kliniske studier af Wegovy til vægttab har vist bedre effekt end placebo, så finder IRF fortsat, at behandling af overvægt med Wegovy ikke skal være førstevalg, men kan efter konkret lægefaglig vurdering supplere non-farmakologiske tiltag.

Vægttabet (9-16 % i gennemsnit), der kan opnås med Wegovy, ser ud til at stagnere og nå et plateau efter et års behandling. Udover en reduktion af fedtmasse tabes ca. 40 % fedt-fri-masse. Derfor bør der være fokus på fysisk aktivitet, proteinindtag samt monitorering af muskelmasse, fx ved brug af bioimpedans, hos patienter, der får eller ophører med Wegovy.

I forhold til øvrige sundhedsgevinster ses der ingen klinisk relevant forskel på livskvalitet (SF-36) mellem Wegovy og placebogruppen (1-2 point i SF-36 til fordel for Wegovy-gruppen). Ydermere skal 65 patienter med hjerte-kar-sygdom behandles i 4 år for at undgå ét ekstra hjerte-kar-tilfælde (MACE), hvilket ikke er en klinisk relevant forskel i forhold til placebo. Herudover vil forebyggelse af ét enkelt hjerte-kar-tilfælde i aktuelle prisniveau koste ca. 6 mio. kr. i lægemiddelomkostninger (65 personer x 24.000 kr. x 4 år = 6.240.000 kr.), hvilket er en høj pris, med lille og usikker effekt i en højrisikopopulation.

De fleste, der behandles med Wegovy, får bivirkninger fra mave-tarm-kanalen, hovedpine og træthed. Bivirkningsprofilen tyder på at være sammenlignelig med liraglutid.

Wegovy er godkendt som supplerende behandling til en kaloriereduceret kost og øget fysisk aktivitet for at opnå ændret livsstil. Vægttab på 9,6-15,8 % over 15 måneder til 2 år ses, når Wegovy er kombineret med kaloriereduceret kost (500 kcal i underskud dagligt) og fysisk aktivitet (150 min. ugentligt). Data viser samtidig, at vægttabet ikke fastholdes, når behandlingen med Wegovy ophører, selvom livsstilsændringerne fastholdes.

Baggrund

Godkendt indikation

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

- Svær overvægt (BMI ≥ 30) **eller**
- Overvægt (BMI 27-30) og mindst én vægtrelateret tilstand, såsom: Prædiabetes, type 2-diabetes, forhøjet blodtryk, forhøjet kolesterol, søvnapnø (hyppige åndedrætsophold under søvn) eller hjerte-kar-sygdom.

Og til børn og unge ≥ 12 år med:

- Legemsvægt over 60 kg **og**
- Svær overvægt

Se Sundhedsstyrelsens anbefaling om brug af Wegovy til behandling af børn og unge i Præparatanmeldelse: Wegovy - udvidet indikation; børn og unge ≥ 12 år. (1,2)

Virkningsmekanisme

Wegovy er en GLP-1-receptor-agonist. GLP-1 er en fysiologisk regulator for appetit og calorieindtag, og sænker ventrikeltømning og tarmpassagetiden. Wegovy reducerer energiindtaget, øger følelsen af mæthed, forbedrer kontrollen over madindtag, reducerer følelsen af sult samt hyppigheden og intensiteten af madtrang. (1)

Effekt

Effekten af Wegovy er undersøgt i en række dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede fase III studier, kaldet STEP-programmet. (3-7) Forsøgsparticipanterne havde mindst én gang forsøgt at opnå vægttab ved kostomlægning og samtidig svær overvægt (BMI ≥ 30) eller overvægt (BMI 27-30) med mindst en samtidig vægtrelateret tilstand, som beskrevet i afsnittet om Godkendt indikation. Forsøgsparticipanterne blev behandlet i op til 2 år, og behandlingen 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). (4)

I alle studierne opnåede en væsentligt større andel af forsøgsparticipanterne behandlet med Wegovy et betydeligt vægttab sammenlignet med forsøgsparticipanterne behandlet med placebo eller Saxenda (Tabel 1). I et enkelt studie (STEP 1) blev reduktion i fedtfri-masse målt vha. DEXA-scanning hos en subgruppe. Af et gennemsnitligt samlet vægttab på 17,92 kg blev der målt en reduktion på 6,92 kg fedtfri-masse i Wegovy-gruppen, og 1,48 kg ud af 2,65 kg i placebo-gruppen. Dette svarer til en reduktion på 39 % af den fedtfri-masse hos forsøgsparticipanterne i Wegovy-gruppen og 56 % i placebo-gruppen. Til sammenligning ses typisk en reduktion i fedtfri-masse på 11-25 % ved vedvarende kalorierestriktion. (8) Således er reduktionen i fedtfri-masse højt i både Wegovy- og placebo-gruppen. Kropssammensætningen forbedres, da der er en større reduktion i fedtmasse end fedtfri-masse, men kropssammensætningen tager ikke højde for, at der er tabt en betydelig mængde fedtfri-masse som kan have negative konsekvenser for den enkelte. (8) Der er begrænset viden om konsekvenserne ved behandlingsophør med Wegovy, og hvilken type vægtstigning der forekommer herefter. Herunder om udviklingen i vægten og fedtprocent ender et ringere sted end før behandlingen blev iværksat. I et mindre studie af behandling med liraglutid, hvor der dog var et betydeligt frafald af forsøgsparticipantere, blev den bedste effekt på fastholdelse af vægttabet observeret efter 2 år, når deltagerne dyrker motion. (9)

Effekten efter ophør med Wegovy blev undersøgt i STEP 4-studiet. Studiet viste, at deltagerne havde taget >60 % af den tabte vægt på igen indenfor 48 uger efter behandlingsophør med Wegovy og skift til placebo (ikke vist i tabellen). (7)

Alle forsøgsdeltagerne i STEP-studierne havde kontakt med en diætist hver 4. uge, som fulgte op på om deltagerne efterlevede kravene om kaloriereduceret kost og øget fysisk aktivitet, i form af et dagligt kalorieunderskud på 500 kcal og ugentligt øget aktivitet i min. 150 minutter.

I STEP-studierne sås en tendens til at vægttabet stagnerede indenfor det første år efter start af Wegovy. Dette er især tydeligt i STEP 5-studiet, hvor forsøgsdeltagerne følges i 2 år. (3-5,7)

Tabel 1: Andelen af forsøgsdeltagere der reducerede deres vægt hhv. $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ og $\geq 20\%$ i STEP 1, 2, 5 og 8.

	STEP 1		STEP 2		STEP 5		STEP 8		
Vægt-reduktion	Vægtkontrol		Vægtkontrol hos personer med type-2 diabetes		Langsigtet vægtkontrol		Vægtkontrol 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 forsøgsdeltagere (%)								
≥5%	92	33	73	28	83	35	91	62	30
≥10%	75	12	50	7	67	13	74	28	16
≥15%	55	5,0	28	2,6	57	6,4	57	14	5,8
≥20%	35	2,0	14	1,2	40	2,8	41	6,5	2,9
Gennem-snit	14,9%	2,4%	9,6%	3,4%	15,2%	2,6%	15,8%	6,4%	1,9%

STEP-studierne viste ingen klinisk relevant forskel på livskvalitet (målt ved SF-36) hos forsøgsdeltagerne behandlet med Wegovy og placebogruppen. Der blev i de enkelte studier målt en forskel på 1-2 point i SF-36 til fordel for Wegovy-gruppen, primært drevet af de fysiske parametre i livskvalitetsscoren. (1,3,6,7). Der skal typisk være en forskel på >4 for at der er tale om en klinisk relevant forskel i livskvalitet målt ved SF-36.

Effekten af Wegovy hos hjerte-kar-syge patienter med overvægt er undersøgt i SELECT-studiet. Forsøgsdeltagerne var ≥ 45 år med overvægt (BMI ≥ 27) og mindst en af følgende tilstande: Tidligere myokardieinfarkt, tidligere apopleksi (iskæmisk eller hæmoragisk) og symptomatisk perifer arteriesygdom (claudicatio intermittens, perifer arterie revaskularisering eller amputation pga. atherosklerotisk sygdom). (10)

SELECT-studiet har en række metode- og resultatmæssige begrænsninger. Der blev primært inkluderet mænd (72 %), BMI var ≥ 30 hos størstedelen af de inkluderede (71 %), og der var et stort frafald fra studiet og behandlingen (30 % i Wegovy-gruppen og 27 % i placebo-gruppen). Der er ikke redegjort for frafaldet med detaljer om frafaldspopulationens baseline-karakteristika, såsom sværhedsgrad af hjerte-kar-sygdom og BMI, hvorfor det er uvist, om det store frafald har forskudt resultaterne til fordel for Wegovy eller placebo. Det primære effektmål var et sammensat mål for hjerte-kar-sygdom og død (defineret ved død af hjerte-kar-sygdom, nonfatalt myokardieinfarkt eller nonfatal apopleksi (MACE)). Den absolutte risikoreduktion for det primære sammensatte effektmål var 1,5 %, mens den relative risikoreduktion var 20 % (hazard ratio (HR) = 0,80). (10) Dette svarer til at 65 personer (95 % confidence interval (CI) for NNT 46-130, beregnet ud fra HR) skal behandles med Wegovy i 4 år eller 53 (95 % CI 35-109) i 5 år for at undgå én hændelse af hjerte-kar-sygdom eller død (MACE). Medicinrådet har vurderet at mindste klinisk relevante forskel i MACE hos diabetespatienter er en NNT på 50 ved 5 års behandling. (11)

I SELECT-studiet er forsøgspatienterne fulgt i længere tid end i STEP-studierne. I SELECT-studiet er der data for forsøgspatienterne i op til over 4 år efter start af behandling med Wegovy. Reduktion i vægt og taljemål hos forsøgspatienterne i behandling med Wegovy ser i SELECT-studiet ud til at nå et plateau efter 1 år og reduceres ikke yderligere i løbet af de følgende 3 år. I Wegovy-gruppen reduceres ca. 9 % af udgangsvægten i gennemsnit. Det samme ses ved taljemål, hvor der forekommer en gennemsnitlig reduktionen på ca. 7,5 cm om taljen i løbet af det første år, hvorefter det ikke reduceres yderligere. (10)

Behandling med Wegovy

Behandling med Wegovy skal evalueres efter tre måneder med henblik på at vurdere bivirkninger og effekt, herunder om det er hensigtsmæssigt at fortsætte behandlingen. Ved fortsat behandling skal denne evalueres hver 3.-4. måned i det første år. (12) Herefter bør behandlingen evalueres minimum 1 gang om året. Der findes ingen studier af effekten ved langtidsbehandling (>4 år), og ved behandlingsophør er der høj risiko for vægtøgning, hvorfor det må formodes, at mange vil have brug for gentagne eller langvarige behandlinger for at vedligeholde effekten.

Seponering af Wegovy bør overvejes hos patienter der har haft et tilsigtet stort vægttab og nu har en usund vægtudvikling mod at være undervægtig samt ved mistanke om spiseforstyrrelse. Patienter, hvor formålet med vægttabet er at kunne blive opereret, kan afslutte behandlingen, når operationen er gennemført.

Der er generelt manglende viden fra godkendelsesstudierne om udtrapning, tidspunkt for seponering efter opnået vægttab samt evt. genoptagelse af behandling med Wegovy ved vægtøgning efter seponering. Derfor må det på nuværende tidspunkt være op til den enkelte læge at vurdere, hvad der er det rigtige for den enkelte patient.

Overvejelser før behandling

Før opstart af behandling med Wegovy bør patienten udredes og behandles for eventuelle underliggende lidelser, fx endokrine lidelser (hypothyroidisme, hyperkortisolisme, hypogonadisme og væksthormonmangel) eller spiseforstyrrelser. Især spiseforstyrrelser er vigtige at identificere, da man ved spiseforstyrrelser har behov for et andet tilbud end livsstilsintervention. (12)

Non-farmakologiske tiltag, som kaloriereduceret kost og øget fysisk aktivitet, skal være afprøvet i minimum 3-6 måneder indenfor det seneste år, inden behandling med Wegovy overvejes.

Patienter med hjerte-kar-sygdom og overvægt skal have hjælp til at tilegne sig sundere vaner og mindske deres risiko for nye hjerte-kar-tilfælde. En klinisk relevant sundere helbredsprofil opnås formentlig ikke ved behandling med Wegovy hos denne type patienter, hvorfor dette ikke bør være indikation for opstart af behandling. Dog kan der være individuelle forhold som medfører, at den enkelte læge vurderer, at behandling med Wegovy er indiceret.

De fleste forsøgsdeltagere i de kliniske studier med Wegovy havde et væsentligt vægttab sammenlignet med en kontrolgruppe, der fik placebo i tillæg til non-farmakologisk behandling. (1) Ved ophør af Wegovy tog forsøgsdeltagerne på igen, og deres vægt vendte tilbage mod udgangspunktet til trods for at forsøgsdeltagerne fortsatte deres regelmæssige opfølgning hos en sundhedsprofessionel én gang månedligt. (7) Ved tilbud om behandling med Wegovy skal patienten være indforstået med, at behandlingen skal suppleres med fysisk aktivitet og proteinholdig kost, samt at vægten vil stige uden fortsat behandling.

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 ved behandling med 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

I alle studier med Wegovy ophører behandlingen brat, når studierne afsluttes. (3-7) Anbefalingen i dag er derfor, at behandlingen afsluttes uden udtrapning. Der mangler data for at kunne vurdere, om udtrapning af Wegovy er mere hensigtsmæssig end brat ophør.

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. Andre hyppige bivirkninger er træthed og hovedpine. (1)

Hypoglykæmi (lavt blodsukker) er set hos personer med type 2-diabetes i samtidig behandling med andre lægemidler (primært sulfonylurinstoffer og insuliner), der sænker blodsukkeret. (1)

Ved type 2-diabetes og samtidig behandling med semaglutid er der set en øget forekomst af retinopati-komplikationer. Dette ses hovedsageligt hos patienter, der allerede har diabetisk retinopati, og mekanismen er muligvis koblet til et fald i blodglukose. (1)

Gastritis, galdesten og pancreatitis er ligeledes kendte bivirkninger, men forekommer mindre hyppigt end de øvrige bivirkninger fra mave-tarm-kanalen. (1)

Som nyt markedsført medicin, er der for Wegovy skærpet indberetningspligt de første to år på markedet dvs. indtil 12. december 2024. (13) Det betyder, at alle formodede bivirkninger samt alvorlige bivirkninger skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen indenfor 15 dage.

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.

Grundet langsommere tømning af mavesækken ved behandling med semaglutid, er der risiko for problemer med fødedele i mavesækken trods faste forud for generel anæstesi. Der er for nuværende ingen retningslinjer for fastevarighed ved behandling med Wegovy. (14)

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

Ved opstart af Wegovy hos personer med type 2-diabetes skal lægen overveje at reducere dosis af samtidig administreret insulin eller -cellestimulerende lægemidler (fx glimepirid) for at mindske risikoen for hypoglykæmi (lavt blodsukker). Personer med diabetisk retinopati bør overvåges nøje og behandles ved symptomer på forværring. (1)

Pris og tilskud

Wegovy har ikke tilskud.

På det danske marked findes aktuelt Mysimba (bupropion-naltrexon), Orlistat (orlistat), Saxenda (liraglutid) og Wegovy (semaglutid), som er godkendt til farmakologisk behandling af overvægt (Tabel 3). Pris, effekt (herunder på andet end vægt) og bivirkninger varierer præparaterne imellem, og valg af lægemiddel vil bero på en klinisk vurdering. (15)

En pakning med fire doser af anbefalet ugentlig vedligeholdelsesdosis af Wegovy koster 2.353 kr. (2. maj 2024), og udgiften er derfor 84 kr. pr. dag. Prisen kan ændre sig hver 14. dag. Aktuelle priser kan findes på www.medicinpriser.dk.

Tabel 3: Aktuelle lægemidler på det danske marked til behandling af overvægt^{a, b, c}

Indholdsstof	Navn	Vedligeholdelsesdosis	Ugentlig pris for vedligeholdelsesbehandling
Bupropionnaltrexon	Mysimba®	32 mg/360 mg, dagligt	207 kr.
Liraglutid	Saxenda®	3,0 mg, dagligt	378 kr.
Orlistat	Orlistat®	120 mg p.o. i forbindelse med et (fedtholdigt) hovedmåltid	104 kr. ^b
Semaglutid	Wegovy®	2,4 mg, ugentligt	588 kr.

^a Ingen af de nævnte præparater har tilskud. ^b For prisberegning er det antaget, at Orlistat indtages 3 gange dagligt.

^c Priser fra www.medicinpriser.dk, d. 2. maj 2024.

Referencer

- (1) EMA. Wegovy produktresume. Jan 18., 2024. Link: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_en.pdf.
- (2) IRF. Præparatanmeldelse: Wegovy (Semaglutid) - udvidet indikation; børn og unge ≥ 12 år. Jan 22., 2024. Link: <https://www.sst.dk/da/fagperson/ansvarlig-medicinering/rationel-farmakoterapi/anmeldelser-af-nye-laegemidler/paeparatanmeldelser/wegovy-udvidet-indikation-boern-og-unge>.
- (3) Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. The New England journal of medicine 2021;384(11):989-1002.
- (4) Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, 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;327(2):138-150.
- (5) Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med 2022;28(10):2083-2091.
- (6) Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. 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;397(10278):971-984.
- (7) Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, 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 : the journal of the American Medical Association 2021;325(14):1414-1425.
- (8) Willoughby D, Hewlings S, Kalman D. Body Composition Changes in Weight Loss: Strategies and Supplementation for Maintaining Lean Body Mass, a Brief Review. Nutrients 2018;10(12):1876.
- (9) Jensen SBK, Blond MB, Sandsdal RM, Olsen LM, Juhl CR, Lundgren JR, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, GLP-1 receptor agonist, or both combined followed by one year without treatment: a post-treatment analysis of a randomised placebo-controlled trial. EClinicalMedicine 2024;69:102475.
- (10) Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. N Engl J Med 2023;389(24):2221-2232.
- (11) Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antidiabetika til type 2-diabetes. Medicinrådet, 2023.
- (12) Dansk Endokrinologisk Selskab. DES NBV Svær overvægt: ikke-kirurgisk behandling. Jan 18., 2024. Link: <https://endocrinology.dk/nbv/andre-endokrinologiske-sygdomme/non-kirurgisk-behandling-af-svaer-overvaegt/>.
- (13) Indenrigs- og Sundhedsministeriet. Bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. 22. January. 2024. Link: <https://www.retsinformation.dk/eli/lta/2015/1823>.
- (14) Fujino E, Cobb KW, Schoenherr J, Gouker L, Lund E. Anesthesia Considerations for a Patient on Semaglutide and Delayed Gastric Emptying. Cureus 2023;15(7):e42153.
- (15) IRF. Månedssbladet Rationel Farmakoterapi: Behandling af overvægt hos voksne i almen praksis. Jan 22., 2024. Link: <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2023/rationel-farmakoterapi-4-2023/behandling-af-overvaegt-hos-voksne-i-almen-praksis>.