

Den Nationale Rekommandationsliste

Farmakologisk behandling af overvægt

IRF



2018

Indholdsfortegnelse

| | |
|--|----|
| Indledning..... | 3 |
| Emneafgrænsning..... | 3 |
| Amfepramon..... | 5 |
| Bupropion-naltrexon | 8 |
| Orlistat | 14 |
| Liraglutid | 19 |
| Relevante danske behandlingsvejledninger | 24 |
| Ændringslog | 24 |
| Specialistgruppe | 24 |
| Juridiske forhold | 24 |
| Referencer | 25 |
| Bilag 1: Fokuserede spørgsmål | 27 |
| Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag..... | 31 |

Indledning

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen under rådgivning af et eksternt Rådgivende Udvalg. NRL støtter alment praktiserende læger i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe og til en udvalgt patientgruppe. NRL er ikke behandlingsvejledninger, men beslutningsstøtte til valg eller fravalg af lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe til en konkret patientgruppe.

Dette baggrundsnotat i den NRL vedrører farmakologisk behandling af overvægt i almen praksis. Baggrundsnotatet er udarbejdet af IRF under rådgivning af en ekstern specialistgruppe.

Der gives ikke anbefalinger i forhold til valget af lægemiddel på tværs af lægemiddelgrupperne, hvilket betyder, at ét rekommanderet lægemiddel i én lægemiddelgruppe ikke nødvendigvis er ligeværdigt med ét rekommanderet lægemiddel i en anden lægemiddelgruppe. Der er i udarbejdelsen af anbefalingerne ikke taget hensyn til pris eller tilskudsstatus, hvilket er i henhold til anvendte metode for udarbejdelse af den NRL. Den anvendte metode følger IRF's Model for udarbejdelse af den Nationale Rekommandationsliste, som kan tilgås [her](#).

Anbefalingerne tager udgangspunkt i prædefinerede fokuserede spørgsmål og dertil hørende outcomes (bilag 1), som er søgt besvaret og belyst på baggrund af en systematisk litteratursøgning (bilag 2). For dette baggrundsnotat er de definerede outcomes enslydende for samtlige fokuserede spørgsmål; den kliniske relevans af et givent outcome vil således afhænge af, hvilket spørgsmål, og dermed hvilken lægemiddelgruppe, der er tale om. For de outcomes, som det ikke er muligt at belyse på baggrund af den inkluderede litteratur, vurderer specialistgruppen den kliniske relevans og dermed behovet for supplerende litteratursøgninger, jf. også bilag 2.

Baggrundsnotatet vil blive opdateret løbende i takt med, at der tilkommer ny relevant viden om de omfattede lægemidler og/eller der bliver markedsført nye lægemidler relevant for baggrundsnotatet.

Emneafgrænsning

Dette baggrundsnotat i Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) omhandler lægemidler til behandling af overvægt. Overvægt defineres som Body Mass Index (BMI) mellem 25 og 29,9 kg/m². Svær overvægt defineres som BMI på 30 kg/m² eller derover (1).

Patientgruppe

Behandling af overvægt baserer sig som udgangspunkt på non-farmakologiske tiltag. Optimering af livsstilsfaktorer med særlig fokus på kost- og motionsvaner vil således stå centralt.

Farmakologisk behandling kan indgå som *supplement* til non-farmakologisk behandling hos udvalgte patienter. Under hensyntagen til BMI, taljemål og eventuelle overvægtrelaterede komorbiditeter vil det dreje sig om voksne personer over 18 år, som ikke har tabt sig tilfredsstillende (minimum 5% af initial kropsvægt) efter minimum 6 måneders livstilsintervention

og som har bevaret motivation for vægttab. Potentielt reversible årsager til overvægt, fx endokrine eller medicininducerede, skal være udelukket og/eller behandlet.

Baggrundsnotatet omfatter ikke patienter, som opfylder kriterierne for henvisning til et behandlingsprogram ved et multidisciplinært team på et offentligt sygehus (2).

Lægemiddelgrupper

I baggrundsnotatet vurderes følgende fire lægemidler: Amfepramon (Regenon®), bupropion-naltrexon (Mysimba®), orlistat (Orlistat®, Xenical®) og liraglutid (Saxenda®).

De valgte doser for de enkelte lægemidler repræsenterer den vedligeholdelsesdosis, som hovedparten af patienterne bør behandles med, jf. specialistgruppens vurdering. De vurderede doser tilsvare dem, som er anført i produktresuméerne for de enkelte lægemidler.

I forhold til effekt bemærkes det, at vægttab større end 5% af initial kropsvægt er at betragte som klinisk relevant.

Amfepramon

Skema over vurderede lægemidler

| Lægemiddel | Administrationsform | Vurderet vedligeholdelsesdosis |
|------------|---------------------|--------------------------------|
| Amfepramon | Kapsler | 25 mg 3 gange dagligt |

Virkningsmekanisme

Amfepramon er et indirekte virkende sympatomimetikum, som frigør adrenerge aminer fra de præsynaptiske nerveender. Suppressionen af appetitten formodes at være baseret på en stimulering af den laterale hypothalamus' neuroner. Amfepramon virker desuden perifert ved at øge basalstofskiftet.

Evidensgennemgang

Der blev ved den systematiske litteraturgennemgang fundet et relevant systematisk review (3). Produktresumeeet for amfepramon er derudover inddraget ift. udvalgte outcomes, jf. nedenfor (4). Det bemærkes, at evidensen for både effekt og sikkerhed af amfepramon er sparsom og af ældre dato.

Vægtændring

Sammenlignet med placebo er der for amfepramon påvist statistisk signifikant forskel mht. vægttab, både på kortere (<6 måneder) (*mean difference* [MD] = -1,28 kg [-1,54 til -1,02]) og længere sigt (>6 måneder) (MD = -6,52 kg [-8,42 til -4,62]). Sammenlignet med placebo øger minimum 6 måneders behandling med amfepramon sandsynligheden for et vægttab på >5% (odds ratio [OR] = 5,38 [2,49 til 11,6]), svarende til en *Number Needed to Treat* (NNT) på 3 [2 til 5] baseret på en hyppighed i placebogruppen (*assumed control risk* [ACR]) på 29,5% (data ej tilgængelig for <6 måneder) (3).

Det skal bemærkes, at det i produktresumeeet for amfepramon er anført, at den anbefalede behandlingsvarighed er 4-6 uger, og at den ikke bør overstige 12 uger (4). Denne anbefaling afspejler usikkerhed omkring effekt- og sikkerhedsprofil ved mere end 3 måneders behandling.

Ophør med behandling grundet bivirkninger

Sammenlignet med placebo øger behandling med amfepramon ikke sandsynligheden for behandlingsophør pga. bivirkninger (~adverse events) (OR = 1,36 [0,51 til 3,65]). Det skal bemærkes, at dette outcome kun er opgjort for doseringen 75 mg 1 gang dagligt (3).

Gastrointestinale bivirkninger

Sammenlignet med placebo øger behandling med amfepramon ikke sandsynligheden for kvalme (OR = 1,08 [0,39 til 3,01]) eller mavegener (OR = 0,28 [0,03 til 2,76]) (3).

Kardiovaskulære komplikationer og mortalitet

I produktresumet er anført, at en sjælden bivirkning er svær, ofte fatal, pulmonal hypertension. BMI ≥ 30 kg/m², kombinationsbehandling med andre centralstimulerende lægemidler og/eller en behandlingsvarighed på mere end 3 måneder synes at øge risikoen for at denne bivirkning (4).

Psykiske bivirkninger

I produktresumet for amfepramon er under psykiske bivirkninger anført, at psykiske reaktioner, psykoser og depression er ”meget almindelige”, dvs. forekommende med en frekvens $>10\%$. Behandling indebærer ligeledes en risiko for lægemiddelfafhængighed og toleranceudvikling (4).

Øvrige outcomes

På baggrund af den udvalgte litteratur har det ikke været muligt at identificere estimater for følgende outcomes: udvikling af diabetes, psykiske bivirkninger, kardiovaskulære komplikationer og mortalitet, diarre, gastrointestinale bivirkninger (jf. dog ”mavegener”) samt ophør med behandling ((jf. dog bivirkningsrelateret ophør).

Kontraindikationer

- Tidligere eller nuværende kardiovaskulær sygdom inkl. arrytmi, svær hypertension, arteriosklerose, angina pectoris og pulmonal hypertension
- Hypertyroidisme, fæokromocytom, snærvinklet glaukom
- Psykisk sygdom inkl. anorexia nervosa, psykoser, mani, depression og tidligere/nuværende misbrug
- Samtidig behandling med centralstimulerende lægemidler eller samtidig/nylig behandling med monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (der skal gå mindst 14 dage mellem seponering af MAO-hæmmer og opstart af behandling med amfepramon)

Interaktioner

Samtidig eller nylig behandling med MAO-hæmmere kan udløse voldsomme hypertensive kriser (se kontraindikationer ovenfor).

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Amfepramon er klassificeret som et trafikfarligt lægemiddel og således mærket med en rød trekant. Der skal udvises forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening, og kørselspause/-forbud kan blive aktuelt (4,5).

Amfepramon skal doseres senest en halv time før et hovedmåltid. Dosering før natten frarådes grundet risiko for nervøsitet og søvnløshed.

De nævnte forhold vil kunne indvirke negativt på behandlingsadhærens.

Sammenfatning og rekommandationer

Hovedparten af studier af amfepramon er små, relativt kortvarige og af ældre dato. Uanset at længerevarende behandling med amfepramon kan medføre et klinisk relevant vægttab, er effekt- og sikkerhedsprofil på både kortere og specielt længere sigt usikker. Det afspejles også i en anbefalet behandlingsvarighed på maksimalt 12 uger. Bivirkningsprofilen for amfepramon er generelt dårligt belyst, og risikoen for eventuelt alvorlige kardiovaskulære og psykiske bivirkninger samt lægemiddelafhængighed, må anses for betydelig og i øvrigt tungtvejende for den samlede rekommandation. Det er således specialistgruppens samlede vurdering, at amfepramon ikke kan anbefales til behandling af overvægt.

| Lægemiddel | Vurderet dosis (muligt dosisinterval) | Kommentar |
|---------------------------|--|--|
| Ikke rekommanderet | | |
| Amfepramon | 25 mg 3 gange dagligt | Amfepramon kan ikke anbefales til behandling af overvægt, jf. bivirkningsrisiko samt ringe dokumentation for effekt. |

Bupropion-naltrexon

Skema over vurderede lægemidler

| Lægemiddel | Administrationsform | Vurderet vedligeholdelsesdosis (muligt dosisinterval) |
|---------------------|---------------------|--|
| Bupropion-naltrexon | Depottablet | 180+16 mg 2 gange dagligt (90+8 mg x 1 – 180+16 mg x 2) |

Virkningsmekanisme

Den appetitregulerende neurokemiske mekanisme af bupropion-naltrexon er ikke fuldt afklaret. Lægemidlet har to komponenter: naltrexon, en μ -opioid antagonist, og bupropion, en svag hæmmer af neuronal dopamin- og noradrenalin-reuptake. Disse komponenter påvirker vigtige områder i hjernen, herunder hypothalamus og det mesolimbiske dopaminerge belønningssystem.

I Danmark er bupropion som enkeltstof godkendt til behandling af tobaksafhængighed og i bl.a. USA til behandling af depression. Naltrexon som enkeltstof er godkendt til behandling af alkohol- og opioidafhængighed.

Evidensgennemgang

Der blev ved den systematiske litteraturgennemgang fundet et relevant systematisk review, jf. definerede interventioner og outcomes (6). For at kunne præsentere estimater for kardiovaskulære komplikationer og mortalitet, blev der foretaget en supplerende litteratursøgning, jf. bilag 2. På den baggrund er der inkluderet et randomiseret, kontrolleret studie (7). Derudover er produktresumé og European public assessment report (EPAR) for bupropion-naltrexon inddraget, primært i forhold til bivirkningsrelaterede outcomes (8).

Vægtændring

Sammenlignet med placebo er der for bupropion-naltrexon påvist statistisk signifikant forskel mht. vægttab efter 1 års behandling (-4,95 kg [-5,54 til -4,36]). Ligeledes øger behandling med bupropion-naltrexon sandsynligheden for at opnå et vægttab på $\geq 5\%$ efter et år (OR = 3,90 [2,91 til 5,22] (6), svarende til en NNT på 4 [3-5] baseret på en hyppighed i placebogruppen (~ACR) på 21%).

Det skal bemærkes, at det i produktresumeeet for bupropion-naltrexon er anført, at behandlingen bør afbrydes efter 16 uger, hvis der ikke er opnået et vægttab på min. 5% af initial kropsvægt (8).

Udvikling af diabetes

I EPAR'en henvises til et registreringsstudie (NB-304), som inkluderede overvægtige personer med type 2-diabetes (HbA1c 53-86 mmol/mol (7-10%), BMI ≥ 27 kg/m²). Baseline-behandling var enten non-farmakologisk eller farmakologisk i form af orale antidiabetika. Efter 56 ugers behandling med bupropion-naltrexon (n = 265) sås, sammenlignet med placebo (n = 159), en statistisk signifikant forskel i HbA1c (absolut ændring i HbA1c for bupropion-naltrexon -0,63% vs. -0,14% for placebo, placebo-korrigeret absolut difference i HbA1c -0,49%-points [-0,71 til -0,27]). Sammenlignet med placebo var der i bupropion-naltrexon-gruppen flere, som opnåede et HbA1c under 53 mmol/mol (7,0%) (bupropion-naltrexon vs. placebo: 44,1% vs. 26,3%, svarende til en NNT på 6) og under 48 mmol/mol (6,5%) (20,7% vs. 10,2%, svarende til en NNT på 10). Der var ligeledes færre i bupropion-naltrexon-gruppen, som på baggrund af ringe glykæmisk kontrol havde behov for enten dosisøgning eller tillæg af orale antidiabetika (22,3% vs. 35,2%, svarende til en NNT på 8) (8).

Psykkiske bivirkninger

I produktresumeeet er under ”psykkiske forstyrrelser” anført, at angst og søvnløshed er ”meget almindelige” bivirkninger, dvs. forekommende med en frekvens på $\geq 10\%$. Depression er anført som en almindeligt forekommende bivirkning (frekvens 1-<10%). Af EPAR'en, som angiver de samlede sikkerhedsdata fra registreringsstudierne, fremgår, at incidensen af angst var 6,0% blandt bupropion-naltrexon-behandlede og 4,4% blandt dem, som fik placebo (svarende til en *Number Needed to Harm* [NNH] på 63). Incidensen af søvnforstyrrelser, hyppigst søvnløshed, var 10,8% blandt bupropion-naltrexon-behandlede og 7,1% blandt dem, som fik placebo (svarende til en NNH på 27). For depression fandtes incidenser på hhv. 2,8% og 3,4% (svarende til en NNT på 167) (behandlingsperiode var 56 uger i alle registreringsstudier) (8).

Ophør med behandling grundet bivirkninger

Sammenlignet med placebo er der for bupropion-naltrexon påvist en signifikant øget sandsynlighed for behandlingsophør grundet bivirkninger (OR = 2,60 [2,15 til 3,14] (6), svarende til en NNH på 7 [5 til 9]; ACR = 13,3%). Af EPAR'en fremgår, at behandlingsophør i registreringsstudierne typisk skete i dosis-eskaleringsfasen, dvs. inden for de første fire uger efter behandlingsopstart (bivirkningsrelateret ophør for bupropion-naltrexon vs. placebo: 17,4% vs. 4,4%, svarende til en NNH på 8). Kvalme, opkastning og hovedpine var de bivirkninger, der hyppigst forårsagede behandlingsophør. I dosiseskaleringsfasen var incidensen af kvalme 5,5% blandt bupropion-naltrexon-behandlede og <0,1% (n=1) blandt dem, som fik placebo (svarende til en NNH på ~19). Personer diagnosticeret med type 2-diabetes (som indgik i studiet NB-304, jf. ovenfor) ophørte oftere med behandling grundet bivirkninger, og oftere grundet kvalme, sammenlignet med den øvrige studiepopulation (se også gastrointestinale bivirkninger nedenfor) (8).

Kardiovaskulære komplikationer og mortalitet

I registreringsstudierne blev der observeret forskelle i både puls og blodtryk mellem dem, som fik bupropion-naltrexon og dem, som fik placebo. På den baggrund blev der initieret et randomiseret, kontrolleret non-inferiority studie med det formål at undersøge den kardiovaskulære sikkerhed af bupropion-naltrexon (7,8). Studiet inkluderede knap 9.000 overvægtige patienter med øget kardiovaskulær risiko og havde *major cardiovascular adverse events* (MACE; kardiovaskulær død, ikke-fatal apopleksi eller ikke-fatal myokardieinfarkt) som primære sammensatte *outcome*. Studiet blev stoppet før tid pga. offentliggørelsen af en interim-analyse (efter 25% af de forventede MACEs), som umiddelbart viste en gunstig kardiovaskulær effekt af bupropion-naltrexon. Denne blev dog ikke genfundet i en efterfølgende *end-of-study*-analyse, som viste en neutral effekt på kardiovaskulære endepunkter på kort sigt (bemærk en præspecificeret øvre konfidensgrænse for non-inferiority på 1,4): I løbet af den afkortede studie-løbetid på 3 år var der således 119 (2,7%) i bupropion-naltrexon-gruppen og 124 (2,8%) i placebo-gruppen, som fik et MACE, svarende til en HR på 0,95 (99,7% konfidens-interval 0,65 til 1,38) (7). Samlet bør man på baggrund af ovenstående være forsigtig med at drage nogle endelige konklusioner vedr. den kardiovaskulære sikkerhed af bupropion-naltrexon.

Gastrointestinale bivirkninger

I produktresumet er mavesmerter, kvalme, opkastninger og forstoppelse anført som ”meget almindelige” bivirkninger, dvs. forekommende med en frekvens på $\geq 10\%$. For registreringsstudierne samlet set var de hyppigst forekommende gastrointestinale bivirkninger til bupropion-naltrexon kvalme (bupropion-naltrexon vs. placebo: 31,8% vs. 6,7%), svarende til en NNH på 4), forstoppelse (18,1% vs. 7,2%, svarende til en NNH på 10) og opkastning (9,9% vs. 2,9%, svarende til en NNH på 15). Af EPAR'en fremgår, at personer med type 2-diabetes (som indgik i registreringsstudiet NB-304) havde flere og ofte mere svære gastrointestinale bivirkninger end den øvrige studiepopulation. For førstnævnte gruppe var eksempelvis incidensen af kvalme 42,3% for bupropion-naltrexon-behandlede og 7,1% for dem, som fik placebo. For den ikke-diabetiske studiepopulation var de tilsvarende incidenser hhv. 31,1% og 6,7%. Gældende for den samlede population opstod de fleste tilfælde af gastrointestinale bivirkninger inden for den første måned efter behandlingsopstart. Opkastninger ophørte typisk spontant inden for den første uge; kvalme og forstoppelse oftest inden for de første fire uger efter behandlingsopstart (8)

Ophør med behandling

I EPAR'en er angivet, hvor mange forsøgspersoner, der hhv. indgik i og gennemførte de enkelte registreringsstudier. Samlet blev 2.510 forsøgspersoner randomiseret til behandling med bupropion-naltrexon; 1.351 (53,8%) af disse gennemførte. Tilsvarende blev 1.448 randomiseret til placebo, hvoraf 775 (53,5%) gennemførte (8). Studiefrafald for de to grupper må således siges at være sammenlignelige.

Kontraindikationer

- Ukontrolleret hypertension; svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 10-15); svært nedsat nyrefunktion eller terminalt nyresvigt (GFR < 30 ml/min/1,73m²); anamnese med og/eller prædisposition for krampeanfald (fx tidligere hovedtraume; tumor i centralnervesystemet; (over)forbrug/afhængighed af alkohol og/eller narkotika; samtidig behandling med hypoglykæmi-inducerende antidiabetika; samtidig behandling med lægemidler, der kan nedsætte krampetærsklen, fx antipsykotika, antidepressiva, malariamidler, tramadol, theophyllin, quinoloner og sederende antihistaminer).
- Anamnese med bipolar lidelse, bulimi, anorexia nervosa; alkohol-, benzodiazepin- eller opioid-afvænning; fast behandling/afhængighed af opioider eller opioid-agonister (fx metadon)
- Samtidig/nylig behandling med MAO-hæmmere (der skal gå mindst 14 dage mellem seponering af MAO-hæmmer og opstart af behandling med bupropion-naltrexon)

Interaktioner

- Bupropion-naltrexon må ikke anvendes sammen med MAO-hæmmere (se kontraindikationer ovenfor).
- Bupropion-naltrexon må ikke anvendes til patienter i fast eller intermitterende opioid- eller opioid-agonist-behandling (fx metadon) eller til patienter i opioid-afvænning.
- Bupropion-naltrexon bør anvendes med forsigtighed sammen med lægemidler, som er substrater for CYP2B6 (fx cyclophosphamid), som inducerer CYP2B6 (fx carbamazepin, phenytoin og ritonavir), og/eller som inhiberer CYP2B6 (fx orphenadrin og clopidogrel). Desuden bør udvises forsigtighed ved lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6 (fx flere SSRI-præparater, tricykliske antidepressiva, antipsykotika, beta-blokkere, type 1C antiarytmika og tamoxifen).
- Levodopa og amantadin: Samtidig behandling kan øge risikoen for fx kvalme, opkastning og neuropsykiatriske bivirkninger.
- Alkohol: Der er rapporteret om neuropsykiatriske hændelser og/eller reduceret alkoholtolerance hos patienter, der indtager alkohol under bupropion-behandling.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Efter behandlingsstart bør dosis langsomt optrappes over fire uger. For visse patienter vil et sådant doseseskaleringsregime kunne kompromittere behandlingsadhærens.

Sammenfatning og rekommandationer

Et års behandling med bupropion-naltrexon medfører gennemsnitligt betragtet et statistisk signifikant og *klinisk relevant* vægttab ($\geq 5\%$ af initial kropsvægt). Effekt på længere sigt, og også efter evt. behandlingsophør, er usikker. Hvad angår kardiovaskulære komplikationer indikerer

datagrundlaget, om end dette er usikkert, en neutral effekt. Et enkelt studie inkluderende personer med type 2-diabetes (HbA1c 53-86 mmol/mol [7-10%]) har vist, at signifikant flere bupropion-naltrexon-behandlede end placebo-behandlede opnår HbA1c under både 53 mmol/mol (7%) og 48 mmol/mol (6,5%) efter et års behandling. Behandling synes ligeledes at kunne reducere behovet for dosisøgning eller tillæg af orale antidiabetika ved ringe glykæmisk kontrol. Det er dog specialistgruppens vurdering, at farmakologisk behandling af type 2-diabetes primært bør omfatte de lægemidler, som er godkendt til denne indikation.

De hyppigste bivirkninger ved bupropion-naltrexon-behandling er kvalme, opkastning og hovedpine. Disse bivirkninger vil ofte aftage inden for en måned efter behandlingsopstart, men der er imidlertid påvist en statistisk signifikant øget sandsynlighed for behandlingsophør pga. netop bivirkninger. De anførte kontraindikationer og det relativt store interaktionspotentiale vil det være begrænsende for, hvilke patienter, der kan og bør behandles med præparatet.

Samlet vurderer specialistgruppen, at det er usikkert, om bupropion-naltrexon, sammenlignet med ingen farmakologisk behandling, er mere gavnlige end skadelig for hovedparten af de patienter, som opfylder de godkendte indikationskriterier¹. Under hensyntagen til kontraindikationer og interaktionspotentiale kan præparatet dog forsøges til voksne patienter med svær overvægt, hvor et vægttab vurderes at medføre en betydelig forbedring af vægtrelaterede symptomgivende gener (fx smerter fra vægtbærende led eller søvnapnø) eller hvor et vægttab er påkrævet i forhold til at kunne gennemføre en operation. Herudover kan præparatet i henhold til kontraindikationer, interaktionspotentiale og godkendte indikationskriterier¹ tilbydes til patienter, som efterspørger behandling med præparatet. I begge situationer bør patienten være stærkt motiveret for behandling med bupropion-naltrexon efter information om den forventede effekt af behandlingen samt bivirkninger.

¹ Godkendt indikation iht. produktresumé: "supplement til en kaloriereduceret kost og øget fysisk aktivitet til regulering af vægt hos voksne patienter (≥ 18 år) med en indledende BMI (Body Mass Index) på • ≥ 30 kg/m² eller mere (svær overvægt), eller • ≥ 27 kg/m² til < 30 kg/m² (overvægt) sammen med en eller flere vægt-relaterede komorbiditeter (fx. type 2-diabetes, dyslipidæmi, eller kontrolleret hypertension)" (9).

| Lægemiddel | Vurderet dosis (muligt dosisinterval) | Kommentar |
|---|---|--|
| Rekommanderet i særlige tilfælde | | |
| Bupropion-naltrexon | 180+16 mg 2 gange dagligt. (90+8 mg x 1 – 180+16 mg x 2) | <p>Bupropion-naltrexon kan overvejes som supplement til non-farmakologisk behandling hos voksne patienter med svær overvægt, hvor et vægttab vurderes at medføre en betydelig forbedring af vægtrelaterede symptomgivende gener eller hvor et vægttab er påkrævet i forhold til at kunne gennemføre en operation.</p> <p>Herudover kan bupropion-naltrexon tilbydes til patienter som efterspørger behandling med bupropion-naltrexon under hensyntagen til godkendte indikationskriterier.</p> <p>Behandling med bupropion-naltrexon bør kun forsøges hos patienter, som ikke har tabt sig tilfredsstillende (minimum 5% af initial kropsvægt) efter minimum 6 måneders livstilsintervention. Patienter bør have bevaret motivation for vægttab, herunder for behandling med bupropion-naltrexon efter information om den forventede effekt af behandlingen samt bivirkninger.</p> <p>Det bemærkes, at behandlingen bør afbrydes efter 16 uger, hvis der ikke er opnået et vægttab på min. 5% af initial kropsvægt.</p> |

Orlistat

Skema over vurderede lægemidler

| Lægemiddel | Administrationsform | Vurderet vedligeholdelsesdosis (muligt dosisinterval) |
|------------|---------------------|---|
| Orlistat | Kapsler | 120 mg 3 gange dagligt (60-120 mg x 3) |

Virkningsmekanisme

Orlistat er en kraftig, specifik og langtidsvirkende hæmmer af gastrointestinale lipaser. Den terapeutiske virkning udøves i ventriklen og tyndtarmen, hvor orlistat hæmmer hydrolysen af fedt til absorberbare frie fedtsyrer og monoglycerider. Det medfører en fedtmalabsorption på ca. 30%.

Evidensgennemgang

Der blev ved den systematiske litteraturgennemgang fundet 7 relevante systematiske reviews. For at kunne præsentere estimater for de definerede bivirkningsrelaterede outcomes, er der desuden medtaget et supplerende systematisk review (10), som et af de inkluderede reviews (11) baserer sig på i forhold til metodologi. Produktresumé og European public assessment report (EPAR) for orlistat er derudover inddraget ift. udvalgte bivirkningsrelaterede outcomes (12).

Vægtændring

Sammenlignet med placebo findes for orlistat statistisk signifikant forskel mht. vægttab efter behandlingsvarigheder på 3 måneder (-2,65 kg [-4,00 til -1,31]) (13), 6 måneder (-3,08 kg [-4,20 til -2,03]) (13), 12 måneder (-2,63 kg [-2,94 til -2,32]) (6), 18 måneder (-2,10 kg [-4,09 til -0,11]) (14) og 36 måneder (-2,20 kg [-4,01 til -0,39]) (14). (Bemærk, at der kun er præsenteret et estimat for hvert tidspunkt. I de tilfælde, hvor flere reviews præsenterer enslydende estimater, er kun det nyeste refereret i denne evidensgennemgang).

De inkluderede reviews varierer mht. inklusionskriterier for primærstudier. Det gælder også populationskarakteristika, herunder BMI og evt. komorbiditet. For de enkelte reviews præsenteres som hovedregel ikke estimater, der er differentierede iht. BMI og/eller tilstedeværelse/fravær af (en eller flere specificerede) komorbiditeter. Enkelte reviews fokuserer dog på populationer med specificeret komorbiditet i form af enten hypertension (15) eller type 2-diabetes (16). For personer med BMI ≥ 25 kg/m² og type 2-diabetes er der for orlistat, sammenlignet med placebo, påvist statistisk signifikant forskel mht. vægttab efter behandlingsvarigheder på 3 måneder (-1,73 kg [-2,11 til -1,34]), 6 måneder (-2,23 kg [-2,73 til -1,74]) og 12 måneder (-2,10 kg [-2,39 til -1,81]) (16). For personer med BMI ≥ 28 kg/m² og hypertension findes også statistisk signifikant forskel mht. gennemsnitligt vægttab (-3,7 kg [-4,7 til -2,8]; followup 6-48 måneder) (15).

Det skal bemærkes, at hovedparten af de fundne forskelle er statistisk signifikante, men ikke nødvendigvis klinisk relevante. Således indikerer den inkluderede litteratur, at det gennemsnitlige væggtab efter 12 måneders behandling med orlistat vil være 2-3 kg. Samtidig præsenterer dele af den inkluderede litteratur dog også statistisk signifikante forskelle mht. sandsynligheden for at opnå et *klinisk relevant* væggtab på $\geq 5\%$ af initial kropsvægt. Det gælder både med en behandlingsvarighed på 6 måneder (OR = 2,95 [1,62 til 4,97]) (13), svarende til en NNT på 20 [10 til 61] (baseret på en hyppighed i placebogruppen [\sim ACR] på 2,8%) og 12 måneder (OR = 2,69 [2,36 til 3,07]) (6), svarende til en NNT på 5 [4 til 5] (ACR = 36,1%). Et enkelt review finder ikke-signifikante forskelle mht. gennemsnitligt væggtab efter tre måneders behandling (OR = 3,86 [0,06 til 15,11]) (13).

Det skal bemærkes, at det i produktresumeeet for orlistat (120 mg) er anført, at behandlingen bør afbrydes efter 12 uger, hvis der ikke er opnået et væggtab på min. 5% af initial kropsvægt (12).

Ophør med behandling grundet bivirkninger

Sammenlignet med placebo er sandsynligheden for behandlingsophør grundet bivirkninger signifikant højere for orlistat (OR = 1,84 [1,55 til 2,18]) (6), svarende til en NNH på 28 [20 til 41] (ACR = 4,8%). Et review peger i forlængelse heraf også på en statistisk signifikant øget risiko for behandlingsophør grundet bivirkninger (RR = 1,67 [1,32 til 2,13]) (10), svarende til en NNH på 33 [20 til 70] (ACR = 4,5%).

Gastrointestinale bivirkninger

Sammenlignet med placebo medfører orlistat en statistisk signifikant øget risiko for gastrointestinale bivirkninger (RR = 1,42 [1,33 til 1,52]) (10), svarende til en NNH på 4 [3 til 5] (ACR = 59,5%). Gastrointestinale bivirkninger inkluderer tynd, hyppig og/eller fedtet/olielignende afføring, afføringsinkontinens, mavesmerter og flatulens (10,12,15). I produktresumeeet angives disse bivirkninger at være ”meget almindelige”, dvs. forekommende med en frekvens på $>10\%$ (12).

Det bemærkes, at gastrointestinale bivirkninger synes at udgøre størstedelen af alle forekommende bivirkninger (10,12). Hvad angår bivirkninger generelt, synes der at være en let øget risiko for dette for orlistat sammenlignet med placebo (RR = 1,10 [1,01 til 1,20]) (17); NNH ej beregnelig pga. utilstrækkelige oplysninger vedr. kontrol-eventrater).

Udvikling af diabetes

Sammenlignet med placebo medfører behandling med orlistat af personer med nær-diabetiske niveauer af HbA1c en signifikant reduceret risiko for at opfylde de diagnostiske kriterier for type 2-diabetes². Et review præsenterer NNT-estimer for to primærstudier på hhv. 18 og 35 (studie 1:

² Iht. American Diabetes Association's 2010 kriterier defineres præ-diabetes som HbA1c 5,7–6,4% (39-46 mmol/mol), faste-blodglukose 5,6-6,9 mmol/L og/eller blodglukose 7,8-11,0 mmol/L 2 timer efter glukosebelastning. Diabetes defineres som to på hinanden følgende malinger visende HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol), faste-blodglukose $\geq 7,0$ mmol/L og/eller blodglukose $\geq 11,1$ mmol/L to timer efter glukosebelastning.

diabetesincidens efter 36 måneder hhv. 5,2 for orlistatbehandlede (n=153) vs. 10,9 for kontrolgruppe (n=156); studie 2: diabetesincidens efter 4 år hhv. 6,2 for orlistatbehandlede (n=1.650) vs. 9,0 for kontrolgruppe (n=1.655)) (10).

For personer med BMI ≥ 25 kg/m² diagnosticeret med type 2-diabetes synes behandling med orlistat sammenlignet med placebo at kunne medføre signifikante forskelle i HbA1c efter 6 måneder (difference -5,04 mmol/mol [-5,86 til -4,21]) og 12 måneder (difference -5,29 mmol/mol [-7,31 til -3,27]), men ikke efter 3 måneder.

Øvrige bivirkninger

På baggrund af den gennemgåede litteratur har det ikke været muligt at identificere estimater for følgende outcomes: psykiske bivirkninger, kardiovaskulære komplikationer og mortalitet, diarre, kvalme, eller ophør med behandling (jf. dog bivirkningsrelateret ophør).

Kontraindikationer

- Kronisk malabsorption
- Kolestase
- Samtidig behandling med ciclosporin, warfarin eller andre orale antikoagulantia.

Interaktioner

Orlistat kan reducere virkningen af en række lægemidler, fx ciclosporin, amiodaron, visse antiepileptika, antidepressiva, antipsykotika inkl. lithium og benzodiazepiner, antivirale lægemidler mod HIV, orale antikonceptionsmidler samt fedtopløselige vitaminer. Orlistat kan desuden påvirke den antikoagulerende virkning af warfarin.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Orlistat bør anvendes i kombination med en energibegrænset diæt, hvor maksimalt 30% af energien kommer fra fedt. Personer, som vil have vanskeligt ved at overholde dette, kan have en øget risiko for især gastrointestinale bivirkninger, hvilket følgelig vil kunne kompromittere behandlingsadhærens.

Sammenfatning og rekommandationer

For patienter med overvægt medfører behandling med orlistat på både kortere og længere sigt gennemsnitlige vægttab i størrelsesorden 2-3 kg, uanset initial BMI og eventuel komorbiditet. Hvor disse vægttab ikke kan betragtes som klinisk relevante, præsenterer dele af den inkluderede litteratur dog samtidig statistisk signifikante forskelle mht. sandsynligheden for at opnå et *klinisk relevant* vægttab på $\geq 5\%$ af initial kropsvægt. Det gælder både med behandlingsvarigheder på 6 og 12 måneder. Effekt efter evt. behandlingsophør er usikker; det samme gælder risikoreduktionen ift. flere kardiovaskulære komplikationer og ultimativt mortalitet. For personer med nær-diabetiske

niveauer af HbA1c (se fodnote s. 15) indikerer enkelte studier, at behandling med orlistat sammenlignet med placebo medfører en statistisk signifikant reduceret risiko for senere at blive diagnosticeret med type 2-diabetes. For personer diagnosticeret med type 2-diabetes synes behandling med orlistat i minimum 6 måneder at medføre en signifikant reduktion i HbA1c-niveauer. Det er dog specialistgruppens vurdering, at farmakologisk behandling af type 2-diabetes primært bør omfatte de lægemidler, som er godkendt til denne indikation.

Bivirkninger af gastrointestinal karakter er hyppigt forekommende, og sammen med interaktionspotentialer vil det være begrænsende i forhold til, hvilke patienter, der kan og bør behandles med præparatet.

Samlet vurderer specialistgruppen, at det er usikkert, om orlistat, sammenlignet med ingen farmakologisk behandling, er mere gavnlig end skadelig for hovedparten af de patienter, som opfylder de godkendte indikationskriterier³. Under hensyntagen til kontraindikationer og interaktionspotentialer kan præparatet dog forsøges til voksne patienter med svær overvægt, hvor et vægttab vurderes at medføre en betydelig forbedring af vægtrelaterede symptomgivende gener (fx smerter fra vægtbærende led eller søvnnapnø) eller hvor et vægttab er påkrævet i forhold til at kunne gennemføre en operation. Herudover kan præparatet i henhold til kontraindikationer, interaktionspotentialer og godkendte indikationskriterier³ tilbydes til patienter, som efterspørger behandling med præparatet. I begge situationer bør patienten være stærkt motiveret for behandling med orlistat efter information om den forventede effekt af behandlingen samt bivirkninger.

³Godkendt indikation iht. produktresumé: Orlistat er, ”når det anvendes sammen med en let diæt med lavt kalorieindhold, indiceret til behandling af adipøse patienter med et body mass index (BMI) større end eller lig med 30 kg/m² eller overvægtige patienter (BMI \geq 28 kg/m²) med associerede risikofaktorer” (12)..

| Lægemiddel | Vurderet dosis (muligt dosisinterval) | Kommentar |
|---|---|--|
| Rekommanderet i særlige tilfælde | | |
| Orlistat | 120 mg 3 gange dagligt (60-120 mg x 3) | <p>Orlistat kan overvejes som supplement til non-farmakologisk behandling hos voksne patienter med svær overvægt, hvor et vægttab vurderes at medføre en betydelig forbedring af vægtrelaterede symptomgivende gener eller hvor et vægttab er påkrævet i forhold til at kunne gennemføre en operation</p> <p>Herudover kan orlistat tilbydes til patienter som efterspørger behandling med orlistat under hensyntagen til godkendte indikationskriterier.</p> <p>Behandling med orlistat bør kun forsøges hos patienter, som ikke har tabt sig tilfredsstillende (minimum 5% af initial kropsvægt) efter minimum 6 måneders livstilsintervention. Patienter bør have bevaret motivation for vægttab, herunder for behandling med orlistat efter information om den forventede effekt af behandlingen samt bivirkninger.</p> <p>Det bemærkes, at behandlingen bør afbrydes efter 12 uger, hvis der ikke er opnået et vægttab på min. 5% af initial kropsvægt.</p> |

Liraglutid

Skema over vurderede lægemidler

| Lægemiddel | Administrationsform | Vurderet vedligeholdelsesdosis (muligt dosisinterval) |
|------------|---------------------|---|
| Liraglutid | Injektionsvæske | 3 mg dagligt (0,6-3 mg dagligt) |

Virkningsmekanisme

Liraglutid er en human GLP-1 receptoragonist, som bindes til og aktiverer GLP-1-receptoren. GLP-1 er en fysiologisk regulator af appetit og fødeindtag, men den eksakte virkningsmekanisme er ikke fuldt klarlagt. Liraglutid virker blandt andet i hypothalamus ved at hæmme appetitten, hvilket fører til et reduceret fødeindtag og deraf følgende vægttab.

Liraglutid er i doseringen 1,2 mg til 1,8 mg dagligt godkendt til behandling af type 2-diabetes (præparatnavn Victoza®). I behandlingen af overvægt anvendes en (maksimal) vedligeholdelsesdosering på 3,0 mg dagligt (præparatnavn Saxenda®).

Evidensgennemgang

Der blev ved den systematiske litteraturgennemgang fundet et relevant systematisk review, jf. definerede interventioner og outcomes (6). For at kunne præsentere estimer for udvikling af diabetes, blev der foretaget en supplerende litteratursøgning fra søgedatoen (marts 2016) i det inkluderede systematiske review og til oktober 2017. På den baggrund er der inkluderet et supplerende randomiseret, kontrolleret studie (18), som også er refereret ved beskrivelsen af vægtændring ud over 12 måneder. Derudover er produktresumé og European public assessment report (EPAR) for liraglutid inddraget, primært i forhold til bivirkningsrelaterede outcomes (19).

Vægtændring

Sammenlignet med placebo er der for liraglutid påvist statistisk signifikant forskel mht. vægttab efter behandling i et (-5,24 kg [-5,60 til -4,87]) (6) samt tre år (-4,3 kg [-4,9 til -3,7]) (18). Et års behandling med liraglutid er vist at øge sandsynligheden for at opnå et vægttab på $\geq 5\%$ (OR = 5,09 [4,07 til 6,37] (6), svarende til en NNT på 3 [2-3] baseret på en hyppighed i placebogruppen (~ACR) på 25,3%).

Det skal bemærkes, at det i produktresuméet for liraglutid (3,0 mg) er anført, at behandlingen bør afbrydes efter 12 uger, hvis der ikke er opnået et vægttab på min. 5% af initial kropsvægt (20).

Udvikling af diabetes

For personer med nær-diabetiske niveauer af HbA1c (se fodnote s. 15 for definition) synes behandling med liraglutid, sammenlignet med placebo, at reducere risikoen for at opfylde de diagnostiske kriterier for type 2-diabetes. Et randomiseret, kontrolleret studie, som inkluderede personer med HbA1c 39-46 mmol/mol (5,7-6,4%) og enten BMI \geq 30 kg/m² eller BMI \geq 27 kg/m² og min. én vægtrelateret komorbiditet, viste således, at 2% (26/1.472) af de liraglutidbehandlede opfyldte kriterierne for type 2-diabetes efter 160 ugers behandling, sammenlignet med 6% (46/738) i placebogruppen. I den 160 uger lange periode var tiden til diagnosticering (blandt alle randomiserede individer) 2,7 gange længere (1,9 til 3,9) for dem, som fik liraglutid, end for dem, som fik placebo (HR = 0,21 [0,13 til 0,34]). I en posthoc-analyse, som tog højde for relativt store studiefrafald (*retention rates* var hhv. 53% og 45% for de to grupper), var reduktionen ved liraglutid-behandling 66% (HR = 0,34 [0,22 til 0,53]) (18,19).

Til ovenstående skal bemærkes, at pågående behandling med liraglutid, jf. præparatets insulinstimulerende og glukosesænkende virkning, muligvis vil kunne maskere en type 2-diabetes – som ville være diagnosticeret såfremt glukosesænkende behandling ikke blev administreret. Til støtte for dette kunne man i det ovenfor refererede studie konstatere, at flere i liraglutidgruppen end i placebogruppen fik en dårligere glukosetolerance efter behandlingsophør (i løbet af den 12 uger lange opfølgingsperiode, som var indbygget i studiet, blev fem personer i liraglutidgruppen diagnosticeret med diabetes mod en i placebogruppen) (18).

For patienter med BMI \geq 27 kg/m² samt type 2-diabetes (HbA1c 53-86 mmol/mol [7-10%]) synes behandling med liraglutid, sammenlignet med placebo, efter 56 uger at medføre en statistisk signifikant reduktion i HbA1c (placebokorrigeret absolut difference i HbA1c -0,9%-points [-1,1 til -0,8]) (19).

Ophør med behandling grundet bivirkninger

Sammenlignet med placebo er der for liraglutid påvist en signifikant øget sandsynlighed for behandlingsophør grundet bivirkninger (OR = 2,82 [2,10 til 3,77]) (6), svarende til en NNH på 16 [11 til 26] (ACR = 3,8%).

Gastrointestinale bivirkninger

I produktresumeeet for liraglutid er kvalme, opkastning, diarré og forstoppelse anført som ”meget almindelige” bivirkninger, dvs. forekommende med en frekvens på \geq 10%. Af EPAR'en, som angiver de samlede sikkerhedsdata fra registreringsstudierne, fremgår, at de hyppigst forekommende bivirkninger for liraglutid (dosis 3,0 mg) var kvalme (liraglutid: 65,4 vs. placebo 20,9 events/100 personårs eksponering [PYE], svarende til en NNH på 4), diarré (34,7 vs. 14,9, svarende til en NNH på 7), obstipation (26,3 vs. 11,5, svarende til en NNH på 9), opkastning (26,4 vs. 5,6, svarende til en NNH på 6) samt nedsat appetit (12,0 vs. 2,9, svarende til en NNH på 12) (i alt 5.813 individer, hvoraf 2.341 personer fik liraglutid i min. 1 år, indgik i databasen). Det er

anført, at de fleste tilfælde af gastrointestinale bivirkninger var af let til moderat karakter og i øvrigt aftagende inden for dage til få uger (19).

Øvrige outcomes

På baggrund af den udvalgte litteratur har det ikke været muligt at identificere estimater for følgende outcomes: psykiske bivirkninger, kardiovaskulære komplikationer og mortalitet samt ophør med behandling (jf. dog bivirkningsrelateret ophør).

Mht. kardiovaskulære komplikationer og mortalitet skal dog nævnes et randomiseret, kontrolleret studie, som vurderede liraglutid i doseringen 1,8 mg i 9.340 patienter med type 2-diabetes og kendt hjertekarsygdom eller høj risiko herfor. Her sås en gavnlig effekt på det primære sammensatte outcome kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardieinfarkt samt ikke-fatal apopleksi (HR= 0,87 [0,78 til 0,97]). Ligeledes sås en reduceret risiko for død (8,2% vs. 9,6%; HR = 0,85 [0,74 til 0,97]) svarende til en NNT på 71 for 3,8 års behandling (21). Ligeledes kan nævnes en post-hoc analyse af resultater fra i alt fem randomiserede, kontrollerede forsøg med liraglutid i doseringen 3,0 mg. Formålet med analysen var at undersøge kardiovaskulær sikkerhed; det primære sammensatte outcome var tid til forekomst af enten kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardieinfarkt eller ikke-fatal apopleksi. For liraglutid 3,0 mg (n = 3.384) fandtes det primære outcome hos 8 personer (incidensrate 1,54 events/1.000 personår) mod 10 personer i placebogruppen (3,83 events/1.000 personår), svarende til en hazard ratio på 0,42 (0,17-1,08). På denne baggrund synes liraglutid ikke at være associeret med en øget risiko for kardiovaskulære komplikationer, uanset at resultaterne bør tolkes i lyset af de relativt få events (22).

Kontraindikationer

Pancreatitis

Interaktioner

For personer med type 2-diabetes kan behandling med liraglutid i kombination med insulin eller et sulfonylurinstof medføre en øget risiko for hypoglykæmi.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Liraglutid administreres som injektionsbehandling, hvilket vil kunne påvirke behandlingsadhærens.

Efter behandlingsstart bør dosis langsomt optrappes over fem uger. For visse patienter vil et sådant dosiseskaleringsregime kunne kompromittere behandlingsadhærens.

Sammenfatning og rekommandationer

Behandling med liraglutid er vist at medføre et klinisk betydende vægttab i op til tre år. Effekt på længere sigt, og også efter evt. behandlingsophør, er usikker. Det samme gælder en evt.

risikoreduktionen ift. kardiovaskulære komplikationer og mortalitet. For personer diagnosticeret med type 2-diabetes reducerer liraglutid HbA1c-niveauer, jf. også at præparatet i en lavere vedligeholdelsesdosering har denne patientgruppe som særskilt indikationsområde. Det er i denne sammenhæng specialistgruppens vurdering, at farmakologisk behandling af type 2-diabetes primært bør omfatte de lægemidler og de doseringer, som er godkendt til denne indikation. For personer med nær-diabetiske niveauer af HbA1c kan behandling med liraglutid reducere risikoen for at blive diagnosticeret med type 2-diabetes. Den kliniske betydning af dette på sigt er dog uklar.

Bivirkningerne ved liraglutidbehandling er især af gastrointestinal karakter, og uanset at disse ofte aftager få uger efter behandlingsopstart, vil det for nogle patienter føre til behandlingsophør. Liraglutid har et lille interaktionspotentiale, og der er ingen væsentlige kontraindikationer. Dog skal der pga. risikoen for hypoglykæmi udvises forsigtighed ved behandling af personer med type 2-diabetes, som er i samtidig behandling med insulin eller et sulfonylurinstof.

Samlet vurderer specialistgruppen, at det er usikkert, om liraglutid, sammenlignet med ingen farmakologisk behandling, er mere gavnlig end skadelig for hovedparten af de patienter, som opfylder de godkendte indikationskriterier⁴. Under hensyntagen til kontraindikationer og interaktionspotentiale kan præparatet dog forsøges til voksne patienter med svær overvægt, hvor et vægttab vurderes at medføre en betydelig forbedring af vægtrelaterede symptomgivende gener (fx smerter fra vægtbærende led eller søvnapnø) eller hvor et vægttab er påkrævet i forhold til at kunne gennemføre en operation. Herudover kan præparatet i henhold til kontraindikationer, interaktionspotentiale og godkendte indikationskriterier⁴ tilbydes til patienter, som efterspørger behandling med præparatet. I begge situationer bør patienten være stærkt motiveret for behandling med liraglutid efter information om den forventede effekt af behandlingen samt bivirkninger.

⁴ Godkendt indikation iht. produktresumé: ”supplement til en kaloriefattig kost og øget fysisk aktivitet til vægtkontrol hos voksne patienter med et start-BMI (Body Mass Index) på $\bullet \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (adipøs) eller $\bullet \geq 27 \text{ kg/m}^2$ til $< 30 \text{ kg/m}^2$ (overvægtig) og mindst en vægtrelateret komorbiditet såsom dysglykæmi (prædiabetes eller type 2-diabetes mellitus), hypertension, dyslipidæmi eller obstruktiv søvnapnø” (20).

| Lægemiddel | Vurderet dosis (muligt dosisinterval) | Kommentar |
|---|---|---|
| Rekommanderet i særlige tilfælde | | |
| Liraglutid | 3 mg 1 gang dagligt (0,6-3 mg dagligt) | <p>Liraglutid kan overvejes som supplement til non-farmakologisk behandling hos voksne patienter med svær overvægt, hvor et vægttab vurderes at medføre en betydelig forbedring af vægtrelaterede symptomgivende gener eller hvor et vægttab er påkrævet i forhold til at kunne gennemføre en operation.</p> <p>Herudover kan liraglutid tilbydes til patienter som efterspørger behandling med liraglutid under hensyntagen til godkendte indikationskriterier.</p> <p>Behandling med liraglutid bør kun forsøges hos patienter, som ikke har tabt sig tilfredsstillende (minimum 5% af initial kropsvægt) efter minimum 6 måneders livstilsintervention. Patienter bør have bevaret motivation for vægttab, herunder for behandling med liraglutid efter information om den forventede effekt af behandlingen samt bivirkninger.</p> <p>Det bemærkes, at behandlingen bør afbrydes efter 12 uger, hvis der ikke er opnået et vægttab på min. 5% af initial kropsvægt.</p> |

Relevante danske behandlingsvejledninger

Dansk Selskab for Almen Medicin og Sundhedsstyrelsen. Opsporing og behandling af overvægt hos voksne. Dansk Selskab for Almen Medicin i samarbejde med Fonden for tidsskrift for praktisk lægegerning. 1. udgave, 1. oplag. 2009.

Ændringslog

| Dato | Version | Kommentar |
|-----------------|----------------|----------------------------------|
| 12. januar 2018 | Høringsversion | Sendt i offentlighøring i 4 uger |
| 20. april 2018 | Version 1.0 | |

Specialistgruppe

Mikkel Bring Christensen, Overlæge, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Thomas Drivsholm, Praktiserende læge, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin

Berit Lilienthal Heitmann, udpeget af Dansk Selskab for Adipositasforskning (indtrådt d. 8/3 2018)

Jens Peter Kroustrup, Overlæge, udpeget af Dansk Selskab for Adipositasforskning

Sten Lund, Overlæge, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab

Michael Einar Røder, Overlæge, seniorforsker, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab

Ole Snorgaard, Overlæge, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab

Janne Unkerskov, Praktiserende læge, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin

Habilitetserklæringer kan findes [her](#).

Juridiske forhold

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL), udarbejdet af IRF i Sundhedsstyrelsen, kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om præparatvalg inden for en velafgrænset lægemiddelgruppe. NRL klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at relevante fagpersoner anbefales at følge anbefalingerne. NRL er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for lægemiddelvalg. I visse tilfælde kan et lægemiddel, som enten er ”rekommanderet i særlige tilfælde” eller ”ikke rekommanderet” være at foretrække, fordi det passer bedre til patientens situation.

Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Overvægt [Internet]. Available from: <https://www.sst.dk/da/sundhed-og-livsstil/overvaegt>
2. Sundhedsstyrelsen. Visitation til kirurgisk behandling af svær fedme - faglig visitationsretningslinje [Internet]. [cited 2018 Mar 27]. Available from: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2017/~media/A6FEE3C0A3AE4FE0B37206B2488D7FF7.a shx>
3. Lucchetta RC, Riveros BS, Pontarolo R, Radominski RB, Otuki MF, Fernandez-Llimos F, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of amfepramone and mazindol as a monotherapy for the treatment of obese or overweight patients. *Clin Sao Paulo Braz.* 2017 May;72(5):317–24.
4. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé for Regenon [Internet]. [cited 2017 Aug 18]. Available from: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=%E2%9C%93&id=&type=&q=regenon&button=S%C3%B8g>
5. Lægemedelstyrelsen. Trafikfarlig medicin [Internet]. [cited 2017 Oct 26]. Available from: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/special/trafikfarlig-medicin/>
6. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016 Jun 14;315(22):2424–34.
7. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Mar 8;315(10):990–1004.
8. European Medicines Agency. Assessment report for Mysimba [Internet]. [cited 2017 Oct 20]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003687/WC500185582.pdf
9. European Medicines Agency. Summary of product characteristics - Mysimba [Internet]. [cited 2017 Oct 20]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003687/WC500185580.pdf
10. LeBlanc E, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode C, Kapka T. Screening for and Management of Obesity and Overweight in Adults [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 [cited 2017 Sep 11]. (U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65294/>

11. Peirson L, Douketis J, Ciliska D, Fitzpatrick-Lewis D, Ali MU, Raina P. Treatment for overweight and obesity in adult populations: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*. 2014 Oct;2(4):E306-317.
12. European Medicines Agency. Assessment report for Xenical [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000154/WC500058428.pdf
13. Gray LJ, Cooper N, Dunkley A, Warren FC, Ara R, Abrams K, et al. A systematic review and mixed treatment comparison of pharmacological interventions for the treatment of obesity. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2012 Jun;13(6):483–98.
14. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araújo-Soares V, Sniehotta FF. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014 May 14;348:g2646.
15. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Posch N, Meschik J, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 2;3:CD007654.
16. Aldekhail NM, Logue J, McLoone P, Morrison DS. Effect of orlistat on glycaemic control in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2015 Dec;16(12):1071–80.
17. Zhou Y-H, Ma X-Q, Wu C, Lu J, Zhang S-S, Guo J, et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*. 2012;7(6):e39062.
18. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet Lond Engl*. 2017 Apr 8;389(10077):1399–409.
19. European Medicines Agency. Assessment report for Saxenda [Internet]. [cited 2017 Aug 18]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003780/WC500185788.pdf
20. European Medicines Agency. Summary of product characteristics - Saxenda [Internet]. [cited 2017 Aug 18]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003780/WC500185786.pdf
21. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 28;375(4):311–22.
22. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, Thomsen AB, Jacobsen PB, Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: A *post hoc* analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Mar;20(3):734–9.

Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

- 1) Er amfepramon⁵ rekommanderet til behandling af voksne overvægtige personer som supplement til non-farmakologisk behandling?

Interventioner:

| Lægemiddel | Administrationsform | Vurderet vedligeholdelsesdosis (muligt dosisinterval) |
|------------|---------------------|---|
| Amfepramon | Kapsler | 25 mg 3 gange dgl. |

Outcome:

| Outcome | Tidspunkt | Mindste kliniske relevante forskel |
|--|---------------------|------------------------------------|
| Vægtændring | 3, 6, 12 md., 24 md | 5 kg/5% |
| Udvikling af diabetes | Længste followup | |
| Psykiske bivirkninger | Længste followup | |
| Ophør med behandling grundet bivirkninger | Længste followup | |
| Kardiovaskulære komplikationer og mortalitet | Mindst 24 md | |
| Diarre | Længste followup | |
| Kvalme | 0-3 md | |
| Gastrointestinale bivirkninger | Længste followup | |
| Ophør med behandling | Længste followup | |

⁵ Godkendt indikation iht. produktresumé: ”supplement til diætbehandling hos patienter med adipositas og BMI (body mass index) på 30 kg/m² eller derover, der ikke har responderet tilfredsstillende på et vægtreducerende program” (4).

- 2) Er bupropion-naltrexon⁶ rekommanderet til behandling af voksne overvægtige personer som supplement til non-farmakologisk behandling?

Interventioner:

| Lægemiddel | Administrationsform | Vurderet vedligeholdelsesdosis (muligt dosisinterval) |
|---------------------|---------------------|---|
| Bupropion-naltrexon | Depottablet | 180+16 mg 2 gange dgl. (90+8 mg x 1 – 180+16 mg x 2) |

Outcome:

| Outcome | Tidspunkt | Mindste kliniske relevante forskel |
|--|---------------------|------------------------------------|
| Vægtændring | 3, 6, 12 md., 24 md | 5 kg/5% |
| Udvikling af diabetes | Længste followup | |
| Psykiske bivirkninger | Længste followup | |
| Ophør med behandling grundet bivirkninger | Længste followup | |
| Kardiovaskulære komplikationer og mortalitet | Mindst 24 md | |
| Diarre | Længste followup | |
| Kvalme | 0-3 md | |
| Gastrointestinale bivirkninger | Længste followup | |
| Ophør med behandling | Længste followup | |

⁶ Godkendt indikation iht. produktresume: ”supplement til en kaloriereduceret kost og øget fysisk aktivitet til regulering af vægt hos voksne patienter (≥ 18 år) med en indledende BMI (Body Mass Index) på • ≥ 30 kg/m² eller mere (svær overvægt), eller • ≥ 27 kg/m² til < 30 kg/m² (overvægt) sammen med en eller flere vægt-relaterede komorbiditeter (fx. type 2-diabetes, dyslipidæmi, eller kontrolleret hypertension)” (9).

- 3) Er orlistat⁷ rekommanderet til behandling af voksne overvægtige personer som supplement til non-farmakologisk behandling?

Interventioner:

| Lægemiddel | Administrationsform | Vurderet vedligeholdelsesdosis (muligt dosisinterval) |
|------------|---------------------|---|
| Orlistat | Kapsler | 120 mg 3 gange dgl. (60-120 x3) |

Outcome:

| Outcome | Tidspunkt | Mindste kliniske relevante forskel |
|--|---------------------|------------------------------------|
| Vægtændring | 3, 6, 12 md., 24 md | 5 kg/5% |
| Udvikling af diabetes | Længste followup | |
| Psykiske bivirkninger | Længste followup | |
| Ophør med behandling grundet bivirkninger | Længste followup | |
| Kardiovaskulære komplikationer og mortalitet | Mindst 24 md | |
| Diarre | Længste followup | |
| Kvalme | 0-3 md | |
| Gastrointestinale bivirkninger | Længste followup | |
| Ophør med behandling | Længste followup | |

⁷ Godkendt indikation iht. produktresume: Orlistat er, ”når det anvendes sammen med en let diæt med lavt kalorieindhold, indiceret til behandling af adipøse patienter med et body mass index (BMI) større end eller lig med 30 kg/m² eller overvægtige patienter (BMI ≥ 28 kg/m²) med associerede risikofaktorer” (12).

- 4) Er liraglutid⁸ rekommanderet til behandling af voksne overvægtige personer som supplement til non-farmakologisk behandling?

Interventioner:

| Lægemiddel | Administrationsform | Vurderet vedligeholdelsesdosis (muligt dosisinterval) |
|------------|---------------------|---|
| Liraglutid | Injektionsvæske | 3 mg dagligt (0,6-3 mg) |

Outcome:

| Outcome | Tidspunkt | Mindste kliniske relevante forskel |
|--|---------------------|------------------------------------|
| Vægtændring | 3, 6, 12 md., 24 md | 5 kg/5% |
| Udvikling af diabetes | Længste followup | |
| Psykiske bivirkninger | Længste followup | |
| Ophør med behandling grundet bivirkninger | Længste followup | |
| Kardiovaskulære komplikationer og mortalitet | Mindst 24 md | |
| Diarre | Længste followup | |
| Kvalme | 0-3 md | |
| Gastrointestinale bivirkninger | Længste followup | |
| Ophør med behandling | Længste followup | |

⁸ Godkendt indikation iht. produktresumé: ”supplement til en kaloriefattig kost og øget fysisk aktivitet til vægtkontrol hos voksne patienter med et start-BMI (Body Mass Index) på $\bullet \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (adipøs) eller $\bullet \geq 27 \text{ kg/m}^2$ til $< 30 \text{ kg/m}^2$ (overvægtig) og mindst en vægtrelateret komorbiditet såsom dysglykæmi (prædiabetes eller type 2-diabetes mellitus), hypertension, dyslipidæmi eller obstruktiv søvnapnø” (20).

Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

Der er ikke inkluderet nationale eller internationale guidelines i forhold til besvarelsen af de fokuserede spørgsmål. Til besvarelsen er foretaget litteratursøgninger i dels Cochrane Library (Cochrane reviews), dels PubMed (andre typer systematiske reviews). I Pubmed er følgende søgestrategi anvendt:

```
(tetrahydrolipstatin OR Amfepramone OR diethylpropion OR liraglutide OR Orlistat AND (obesity[MeSH Terms] OR weight loss[MeSH Terms] OR overweight[MeSH Terms] OR obes* OR "body mass ind*" OR adipos* OR overweight OR "over weight" OR "overload syndrom*" OR overeat* OR "over eat*" OR overfeed* OR "over feed*" OR overfed OR "over fed" OR "weight cycling" OR ((weight OR fat) adj (gain* OR reduc* OR loss* OR maint* OR decreas* OR watch* OR control*)) OR "skinfold thickness" OR antiobesity OR "anti-obesity" OR obesitas OR bodyweight OR "body weight") AND (Cochrane[Title/Abstract] OR CENTRAL[Title/Abstract] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR EMBASE[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR search*[Title/Abstract] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "systematic overview"[Title/Abstract] OR meta-analy*[Title/Abstract] OR metaanaly*[Title/Abstract] OR "Comparative effectiveness"[Title/Abstract] OR "Indirect comparison"[Title/Abstract] OR "mixed treatment comparison"[Title/Abstract] OR guideline*[Title/Abstract]) AND ("2012/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])
```

Af de 190 referencer, som blev identificeret i den systematiske litteratursøgning, blev 30 udvalgt til fuldttekst læsning. Heraf blev 8 systematiske reviews udvalgt til besvarelse af de fokuserede spørgsmål. Yderligere et review, som et af de inkluderede reviews henviser til, er desuden inddraget i forhold til orlistat.

For at kunne præsentere estimater for kardiovaskulære komplikationer og mortalitet ved behandling med bupropion-naltrexon, blev der foretaget en supplerende litteratursøgning (søgedato fra og med marts 2016 til oktober 2017). Der blev anvendt følgende søgestrategi:

```
("2016/03/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND (((naltrexone AND bupropion))) AND ("Randomized Controlled Trial"[ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR "Multicenter Study"[ptyp] OR "randomized"[tiab] OR "randomised"[tiab] OR "placebo"[tiab] OR "randomly"[tiab] OR "trial"[tiab] OR controlled[ti] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR "Clinical Trial"[Ptyp] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh])) AND (obesity[MeSH Terms] OR weight loss[MeSH Terms] OR overweight[MeSH Terms] OR obes* OR "body mass ind*" OR adipos* OR overweight OR "over weight" OR "overload syndrom*" OR overeat* OR "over eat*" OR overfeed* OR "over feed*" OR overfed OR "over fed" OR "weight cycling" OR ((weight OR fat) AND adj
```

AND (gain* OR reduc* OR loss* OR maint* OR decreas* OR watch* OR control*) OR "skinfold thickness" OR antiobesity OR "anti-obesity" OR obesitas OR bodyweight OR "body weight"))

Af de 14 referencer, som blev identificeret i den systematiske litteratursøgning, blev en udvalgt til fuldtekst læsning. Dette randomiserede kontrollerede studie blev fundet relevant i forhold til besvarelse af det definerede outcome.

For at kunne præsentere estimater for udvikling af diabetes ved behandling med liraglutid, blev der foretaget en supplerende litteratursøgning (søgedato fra og med marts 2016 til oktober 2017). Der blev anvendt følgende søgestrategi:

```
((("2016/03/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND (((("Randomized Controlled Trial"[ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR "Multicenter Study"[ptyp] OR "randomized"[tiab] OR "randomised"[tiab] OR "placebo"[tiab] OR "randomly"[tiab] OR "trial"[tiab] OR controlled[ti] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR "Clinical Trial"[Ptyp] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh])) AND liraglutide) AND (obesity[MeSH Terms] OR weight loss[MeSH Terms] OR overweight[MeSH Terms] OR obes* OR "body mass ind*" OR adipos* OR overweight OR "over weight" OR "overload syndrom*" OR overeat* OR "over eat*" OR overfeed* OR "over feed*" OR overfed OR "over fed" OR "weight cycling" OR ((weight OR fat) AND adj AND (gain* OR reduc* OR loss* OR maint* OR decreas* OR watch* OR control*)) OR "skinfold thickness" OR antiobesity OR "anti-obesity" OR obesitas OR bodyweight OR "body weight"))
```

Af de 141 referencer, som blev identificeret i den systematiske litteratursøgning, blev 3 udvalgt til fuldtekst læsning. Heraf blev et randomiseret kontrolleret studie fundet relevant i forhold til besvarelse af det definerede outcome.

For samtlige lægemidler er derudover inddraget produktresumeeer og/eller European public assessment reports (EPARs).