

1 **Den Nationale Rekommandationsliste**

2

3 **Farmakologisk behandling af fedme**
4 **og overvægt [høringsversion]**

5

6 IRF

7

2018

1 Indholdsfortegnelse

2		
3	Indledning.....	3
4	Emneafgrænsning.....	3
5	Centralstimulerende anoreksika	4
6	Kombination af antidepressiva og opioidantagonist.....	7
7	Malabsorptiva.....	12
8	Glukagon-lignende-peptid 1 receptoragonister.....	16
9	Relevante danske behandlingsvejledninger	20
10	Ændringslog	20
11	Specialistgruppe	20
12	Juridiske forhold	20
13	Referencer	21
14	Bilag 1: Fokuserede spørgsmål	24
15	Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag.....	28
16		
17		

1 Indledning

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

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

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

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

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

25 Emneafgrænsning

26 Dette baggrundsnotat i Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) omhandler lægemidler til
27 behandling af fedme og overvægt.

28 Patientgruppe

29 Patientgruppen er afgrænset til voksne personer over 18 år, som ikke har tabt sig tilfredsstillende
30 efter 3-6 måneders livstilsbehandling, som har bevaret motivation for vægttab, og hvor andre
31 mulige årsager til overvægt er udelukket og/eller behandlet. BMI skal være $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, alternativt
32 lavere ($27\text{-}28 \text{ kg/m}^2$ afhængigt af valgte lægemiddels indikation) med minimum én vægtrelateret
33 komorbiditet/risikofaktor (herunder hjerte-karsygdom, hypertension, type 2-diabetes,
34 hyperlipidæmi, obstruktiv søvnapnø, artrose).

35

36

1 Lægemiddelgrupper

2 I baggrundsnotatet vurderes følgende fire lægemiddelgrupper: Centralstimulerende anoreksika
3 (amfepramon [Regenon®]), kombination af antidepressiva og opioidantagonist (bupropion-
4 naltrexon [Mysimba®]), malabsorptiva (orlistat [Orlistat®, Xenical®]) og glukagon-lignende-
5 peptid 1 (GLP-1) receptoragonister (liraglutid [Saxenda®]).

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

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

11

12 Centralstimulerende anoreksika

13 Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Administrationsform	Vurderet vedligeholdelsesdosis
Amfepramon	Kapsler	25 mg 3 gange dagligt

14

15 Virkningsmekanisme

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

19 Evidensgennemgang

20 Der blev ved den systematiske litteraturgennemgang fundet et relevant systematisk review (1).
21 Produktresumeeet for amfepramon er derudover inddraget ift. udvalgte outcomes, jf. nedenfor (2).
22 Det bemærkes, at evidensen for både effekt og sikkerhed af amfepramon er sparsom og i øvrigt af
23 ældre dato.

24 Vægtændring

25 Sammenlignet med placebo er der for amfepramon påvist statistisk signifikant forskel mht. vægttab,
26 både på kortere (<6 måneder) (*mean difference* [MD] = -1,28 kg [-1,54 til -1,02]) og længere sigt
27 (>6 måneder) (MD = -6,52 kg [-8,42 til -4,62]). Sammenlignet med placebo øger minimum seks
28 måneders behandling med amfepramon sandsynligheden for et vægttab på >5% (odds ratio [OR] =
29 5,38 [2,49 til 11,6]), svarende til en *Number Needed to Treat* (NNT) på 3 [2 til 5] baseret på en
30 hyppighed i placebogruppen (*assumed control risk* [ACR]) på 29,5% (data ej tilgængelig for <6
31 måneder) (1).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35

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 (2).

Ophør med behandling grundet bivirkninger

Sammenlignet med placebo synes behandling med amfepramon ikke at øge 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 en gang dagligt (1).

Gastrointestinale bivirkninger

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

Kardiovaskulære komplikationer og mortalitet

I produktresumeeet er anført, at en sjælden bivirkning er svær, ofte fatal, pulmonal hypertension. BMI ≥ 30 kg/m², kombinationsbehandling med centralstimulerende lægemidler og/eller en behandlingsvarighed på mere end tre måneder synes at øge risikoen for at denne bivirkning (2).

Øvrige udvalgte bivirkninger

I produktresumeeet for amfepramon er under psykologiske 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 (2).

Øvrige outcomes

På baggrund af den udvalgte litteratur har det ikke været muligt at identificere estimer for følgende outcomes: udvikling/forværring af diabetes, psykologiske 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
- Kombinationsbehandling med centralstimulerende lægemidler inkl. MAO-hæmmere inden for 14 dage

1 **Interaktioner**

2 Monoaminoxidasehæmmere MAO-hæmmere: Administration af MAO-hæmmere inden for de
3 sidste 14 dage inden behandling med amfepramon kan udløse voldsomme hypertensive kriser.

4 **Relevante patientværdier og patientpræferencer**

5 Amfepramon er klassificeret som et trafikfarligt lægemiddel og således mærket med en rød trekant.
6 Der skal udvises forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening, og kørselspause/-forbud kan blive
7 aktuelt (2,3).

8 Amfepramon skal doseres senest ½ time før et hovedmåltid. Dosering før natten frarådes grundet
9 risiko for nervøsitet og søvnløshed.

10 De nævnte forhold vil kunne indvirke negativt på behandlingsadhærens.

11 **Sammenfatning og rekommandationer**

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

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

20

21

1 Kombination af antidepressiva og opioidantagonist

2 Skema over vurderede lægemidler

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)

3

4 Virkningsmekanisme

5 Den appetitregulerende neurokemiske mekanisme af bupropion-naltrexon er ikke fuldt afklaret.

6 Lægemidlet har to komponenter: naltrexon, en μ -opioid antagonist, og bupropion, en svag hæmmer
7 af neuronal dopamin- og noradrenalin-reuptake. Disse komponenter påvirker vigtige områder i
8 hjernen, herunder hypothalamus og det mesolimbiske dopaminerge belønningssystem.

9 I Danmark er bupropion som enkeltstof godkendt til behandling af tobaksafhængighed. Naltrexon
10 som enkeltstof er godkendt til behandling af alkohol- og opioidafhængighed.

11

12 Evidensgennemgang

13 Der blev ved den systematiske litteraturgennemgang fundet et relevant systematisk review, jf.
14 definerede interventioner og outcomes (4). For at kunne præsentere estimer for kardiovaskulære
15 komplikationer og mortalitet, blev der foretaget en supplerende litteratursøgning, jf. bilag 2. På den
16 baggrund er der inkluderet et supplerende randomiseret kontrolleret studie (5). Derudover er
17 produktresumé og European public assessment report (EPAR) for bupropion-naltrexon inddraget,
18 primært i forhold til bivirkningsrelaterede outcomes (6,7).

19

20 *Vægtændring*

21 Sammenlignet med placebo er der for bupropion-naltrexon påvist statistisk signifikant forskel mht.
22 vægttab efter et års behandling (-4,95 kg [-5,54 til -4,36]). Ligeledes øger behandling med
23 bupropion-naltrexon sandsynligheden for at opnå et vægttab på $\geq 5\%$ efter et år (OR = 3,90 [2,91 til
24 5,22] (4), svarende til en NNT på 4 [3-5] baseret på en hyppighed i placebogruppen (~ACR) på
25 21%).

26

27 Det bemærkes, at det i produktresuméet er anført, at behandlingen med bupropion-naltrexon bør
28 afbrydes efter 16 uger, hvis der ikke er opnået et vægttab på min. 5% af initial kropsvægt (6). Dette
29 skyldes at vægttabstærsklen på $\geq 5\%$ ved uge 16 havde 86% positiv prædiktiv værdi og 85%
30 negativ prædiktiv værdi til bestemmelse af, om forsøgspersonen, der blev behandlet med
31 naltrexon-bupropion ville opnå mindst 5 % vægttab i uge 56 (6).

32

33

1 *Udvikling/forværring af diabetes*

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

13

14 *Psykologiske bivirkninger*

15 I produktresumeeet er under "psykiske forstyrrelser" anført, at angst og søvnløshed er "meget
16 almindelige" bivirkninger, dvs. forekommende med en frekvens på \geq 10%. Depression er anført som
17 en almindeligt forekommende bivirkning (frekvens 1-<10%). Af EPAR'en, som angiver de samlede
18 sikkerhedsdata fra registreringsstudierne, fremgår, at incidensen af angst var 6,0% blandt
19 bupropion-naltrexon-behandlede og 4,4% blandt dem, som fik placebo (svarende til en *Number*
20 *Needed to Harm* [NNH] på 63). Incidensen af søvnforstyrrelser, hyppigst søvnløshed, var 10,8%
21 blandt bupropion-naltrexon-behandlede og 7,1% blandt dem, som fik placebo (svarende til en NNH
22 på 27). For depression fandtes incidenser på hhv. 2,8% og 3,4% (6,7).

23

24 *Ophør med behandling grundet bivirkninger*

25 Sammenlignet med placebo er der for bupropion-naltrexon påvist en signifikant øget sandsynlighed
26 for behandlingsophør grundet bivirkninger (OR = 2,60 [2,15 til 3,14] (4), svarende til en NNH på 7
27 [5 til 9]; ACR = 13,3%). Af EPAR'en fremgår, at behandlingsophør i registreringsstudierne typisk
28 skete i dosis-eskaleringsfasen, dvs. inden for de første fire uger efter behandlingsopstart
29 (bivirkningsrelateret ophør for bupropion-naltrexon vs. placebo: 17,4% vs. 4,4%, svarende til en
30 NNH på 8). Kvalme, opkastning og hovedpine var de bivirkninger, der hyppigst forårsagede
31 behandlingsophør. I dosiseskaleringsfasen var incidensen af kvalme 5,5% blandt bupropion-
32 naltrexon-behandlede og <0,1% (n=1) blandt dem, som fik placebo (svarende til en NNH på ~19).
33 Personer diagnosticeret med type 2-diabetes (som indgik i studiet NB-304, jf. ovenfor) ophørte
34 oftere med behandling grundet bivirkninger, og oftere grundet kvalme, sammenlignet med den
35 øvrige studiepopulation (se også gastrointestinale bivirkninger nedenfor) (6,7).

36

37 *Kardiovaskulære komplikationer og mortalitet*

38 I registreringsstudierne blev der observeret forskelle i både puls og blodtryk mellem dem, som fik
39 bupropion-naltrexon og dem, som fik placebo. På den baggrund blev der initieret et randomiseret,
40 placebo-kontrolleret non-inferiority studie med det formål at undersøge den kardiovaskulære

1 sikkerhed af bupropion-naltrexon (5,7). Studiet, som inkluderede knap 9.000 overvægtige patienter
2 med præspecificeret øget kardiovaskulær risiko, havde *major cardiovascular adverse events*
3 (MACE; kardiovaskulær død, nonfatal apopleksi eller nonfatal myokardieinfarkt) som primære
4 sammensatte endepunkt. Studiet var planlagt til løbe over ca. 5 år (svarende til ca. 400 MACEs),
5 men det blev stoppet før tid pga. offentlighedsrapporten af en 25%-interim-analyse. Resultaterne af denne
6 viste, at der i forhold til MACE var 35 (0,8%) i bupropion-naltrexon-gruppen og 59 (1,3%) i
7 placebo-gruppen, som fik et event, svarende til en hazard ratio (HR) på 0,59 (0,39 til 0,90) til fordel
8 for bupropion-naltrexon. En efterfølgende 50%-interim-analyse viste dog en mindre gunstig (ikke-
9 statistisk signifikant) kardiovaskulær effekt af bupropion-naltrexon: Der var 90 (2,0%) i bupropion-
10 naltrexon-gruppen og 102 (2,3%) i placebo-gruppen, som fik et event, svarende til en HR på 0,88
11 (justeret 99,7% konfidens interval 0,57 til 1,34). I en *end-of-study*-analyse (efter en studie løbetid på
12 3 år) var der 119 (2,7%) i bupropion-naltrexon-gruppen og 124 (2,8%) i placebo-gruppen, som fik
13 et event, svarende til en HR på 0,95 (99,7% konfidens interval 0,65 til 1,38) (5). Den umiddelbart
14 gunstige kardiovaskulære effekt, som blev indikeret i 25%-interim-analyserne, blev dermed draget i
15 tvivl i de efterfølgende analyser (bemærk en præspecificeret øvre konfidensgrænse for non-
16 inferiority på 1,4). Samlet set tyder det på, at bupropion-naltrexon har en neutral effekt på
17 kardiovaskulære endepunkter på kort sigt.

18 *Gastrointestinale bivirkninger*

19 I produktresuméet er mavesmerter, kvalme, opkastninger og forstoppelse anført som ”meget
20 almindelige” bivirkninger, dvs. forekommende med en frekvens på $\geq 10\%$. For
21 registreringsstudierne samlet set var de hyppigst forekommende gastrointestinale bivirkninger til
22 bupropion-naltrexon kvalme (bupropion-naltrexon vs. placebo: 31,8% vs. 6,7%), svarende til en
23 NNH på 4), forstoppelse (18,1% vs. 7,2%, svarende til en NNH på 10) og opkastning (9,9% vs.
24 2,9%, svarende til en NNH på 15). Af EPAR'en fremgår, at personer med type 2-diabetes (som
25 indgik i registreringsstudiet NB-304) havde flere og ofte mere svære gastrointestinale bivirkninger
26 end den øvrige studiepopulation. For førstnævnte gruppe var eksempelvis incidensen af kvalme
27 42,3% for bupropion-naltrexon-behandlede og 7,1% for dem, som fik placebo. For den non-
28 diabetiske studie-population var de tilsvarende incidenser hhv. 31,1% og 6,7%. Gældende for den
29 samlede population opstod de fleste tilfælde af gastrointestinale bivirkninger inden for den første
30 måned efter behandlingsopstart. Opkastninger ophørte typisk spontant inden for den første uge;
31 kvalme og forstoppelse oftest inden for de første fire uger efter behandlingsopstart (6,7).

33 *Øvrige udvalgte bivirkninger*

34 I EPAR'en er der på baggrund af sikkerhedsdata fra registreringsstudierne beskrevet en højere
35 forekomst af (alvorlige) krampeanfald blandt bupropion-naltrexon-behandlede, sammenlignet med
36 placebo (2/3239 ~ 0,06 % vs. 0/1515 ~ 0,0% for placebo) (7) (se også kontraindikationer nedenfor).

38 *Ophør med behandling*

39 I EPAR'en er angivet, hvor mange forsøgspersoner, der hhv. indgik i og gennemførte de enkelte
40 registreringsstudier (tre studier af 56 ugers varighed, et af 28 ugers varighed). Samlet blev 2.510
41 forsøgspersoner randomiseret til behandling med bupropion-naltrexon; 1.351 (53,8%) af disse
42

1 gennemførte. Tilsvarende blev 1.448 randomiseret til placebo, hvoraf 775 (53,5%) gennemførte (7).
2 Studiefrafald for de to grupper må således siges at være sammenlignelige.

4 **Kontraindikationer**

- 5 • Ukontrolleret hypertension; svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 10-15); svært
6 nedsat nyrefunktion eller terminalt nyresvigt ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$); anamnese med
7 og/eller prædisposition for krampeanfald (fx tidligere hovedtraume; tumor i
8 centralnervesystemet; (over)forbrug/afhængighed af alkohol og/eller narkotika; samtidig
9 behandling med hypoglykæmi-inducerende antidiabetika; samtidig behandling med
10 lægemidler, der kan nedsætte krampetærsklen, fx antipsykotika, antidepressiva,
11 malariamidler, tramadol, theophyllin, quinoloner og sederende antihistaminer).
- 12 • Anamnese med bipolar lidelse, bulimi, anorexia nervosa; alkohol-, benzodiazepin- eller
13 opioid-afvænning; fast behandling/afhængighed af opioider eller opioid-agonister (fx
14 metadon)
- 15 • Samtidig behandling med monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (der skal gå
16 mindst 14 dage mellem seponering af MAOI og opstart af behandling med bupropion-
17 naltrexon)

18 **Interaktioner**

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

33 **Relevante patientværdier og patientpræferencer**

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

1 Sammenfatning og rekommandationer

2 Et års behandling med bupropion-naltrexon medfører en statistisk signifikant og *klinisk relevant*
3 vægttab ($\geq 5\%$ af initial kropsvægt). Effekt på længere sigt, og også efter evt. behandlingsophør, er
4 usikker. Hvad angår kardiovaskulære komplikationer tyder data på en neutral kardiovaskulær
5 effekt. Et enkelt studie inkluderende personer med type 2-diabetes (HbA1c 7-10%) har vist, at
6 signifikant flere bupropion-naltrexon-behandlede end placebo-behandlede opnår HbA1c under både
7 7% og 6,5% efter et års behandling. Behandling synes ligeledes at kunne reducere behovet for
8 dosisøgning eller tillæg af orale antidiabetika ved ringe glykæmisk kontrol.

9 De hyppigste bivirkninger ved bupropion-naltrexon-behandling er kvalme, opkastning og
10 hovedpine. Disse bivirkninger vil ofte aftage inden for en måned efter behandlingsopstart, men der
11 er imidlertid påvist en statistisk signifikant øget sandsynlighed for behandlingsophør pga. netop
12 bivirkninger. Sammen med anførte kontraindikationer og det relativt store interaktionspotentiale vil
13 det være begrænsende i forhold til, hvilke patienter, der kan og bør behandles med præparatet.
14 Samlet vurderer specialistgruppen, at det er usikkert, om bupropion-naltrexon er mere gavnlige end
15 skadelig for de fleste patienter i forhold til ingen behandling. Præparatet kan dog forsøges til
16 overvægtige med vægtrelateret komorbiditet (herunder hjerte-karsygdom, hypertension, type 2-
17 diabetes, hyperlipidæmi, obstruktiv søvnapnø, artrose) eller høj risiko for vægtrelateret
18 komorbiditet, som ikke har tabt sig tilfredsstillende efter 3-6 måneders livstilsbehandling, som har
19 bevaret motivation for vægttab, og hvor andre mulige årsager til overvægt er udelukket og/eller
20 behandlet. Patienten bør være stærkt motiveret for behandling med bupropion-naltrexon efter
21 information om den forventede effekt af behandlingen (inklusiv usikkerheden om dens betydning på
22 længere sigt) samt bivirkninger.

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Bupropion-naltrexon	180+16 mg 2 gange dgl. (90+8 mg x 1 – 180+16 mg x 2)	Bupropion-naltrexon kan overvejes til overvægtige med vægtrelateret komorbiditet (herunder hjerte-karsygdom, hypertension, type 2-diabetes, hyperlipidæmi, obstruktiv søvnapnø, artrose) eller høj risiko for vægtrelateret komorbiditet, som ikke har tabt sig tilfredsstillende efter 3-6 måneders livstilsbehandling, som har bevaret motivation for vægttab, og hvor andre mulige årsager til overvægt er udelukket og/eller behandlet. Patienten bør være stærkt motiveret for behandling med bupropion-naltrexon efter information om den forventede effekt af behandlingen (inklusiv usikkerheden om dens betydning på længere sigt) samt bivirkninger.

1 Malabsorptiva

2 Skema over vurderede lægemidler

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

3

4 Virkningsmekanisme

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

8

9 Evidensgennemgang

10 Der blev ved den systematiske litteraturgennemgang fundet 7 relevante systematiske reviews. For at
11 kunne præsentere estimater for de definerede bivirkningsrelaterede outcomes, er der desuden
12 medtaget et supplerende systematisk review (8), som et af de inkluderede reviews (9) baserer sig på
13 i forhold til metodologi. Produktresumé og European public assessment report (EPAR) for orlistat
14 er derudover inddraget ift. udvalgte bivirkningsrelaterede outcomes (10,11).

15 Vægtændring

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

22 De inkluderede reviews varierer mht. inklusionskriterier for primærstudier. Det gælder også
23 populationskarakteristika, herunder BMI og evt. komorbiditet. For de enkelte reviews præsenteres
24 som hovedregel ikke estimater, der er differentierede iht. BMI og/eller tilstedeværelse/fravær af (en
25 eller flere specificerede) komorbiditeter. Enkelte reviews fokuserer dog på populationer med
26 specificeret komorbiditet i form af enten essentiel hypertension (14) eller type 2-diabetes (15). For
27 personer med BMI \geq 25 og type 2-diabetes er der for orlistat, sammenlignet med placebo, påvist
28 statistisk signifikant forskel mht. vægttab efter behandlingsvarigheder på 3 måneder (-1,73 kg [-
29 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]) (15).
30 For personer med BMI \geq 28 og essentiel hypertension findes også statistisk signifikant forskel mht.
31 gennemsnitligt vægttab (-3,7 kg [-4,7 til -2,8]; followup 6-48 måneder) (14).

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

11 Det skal bemærkes, at det i produktresumeeet for orlistat er anført, at behandlingsvarigheden ikke
12 bør overskride 6 måneder (10).

13 *Ophør med behandling grundet bivirkninger*

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

19 *Gastrointestinale bivirkninger*

20 Sammenlignet med placebo medfører orlistat en statistisk signifikant øget risiko for
21 gastrointestinale bivirkninger (RR = 1,42 [1,33 til 1,52]) (8), svarende til en NNH på 4 [3 til 5]
22 (ACR = 59,5%).

23 Gastrointestinale bivirkninger inkluderer tynd, hyppig og/eller fedtet/olielignende afføring, fækal
24 inkontinens, abdominalsmerter og flatulens (8,10,14). I produktresumeeet angives disse bivirkninger
25 at være ”meget almindelige”, dvs. forekommende med en frekvens på $>10\%$ (10).

26 Det bemærkes, at gastrointestinale bivirkninger synes at udgøre størstedelen af alle forekommende
27 bivirkninger (8,17). Hvad angår bivirkninger generelt, synes der at være en let øget risiko for dette
28 for orlistat sammenlignet med placebo (RR = 1,10 [1,01 til 1,20]) (16); NNH ej beregnelig pga.
29 utilstrækkelige oplysninger vedr. kontrol-eventrater).

30 *Udvikling/forværring af diabetes*

31 Sammenlignet med placebo synes behandling af prædiabetikere med orlistat at medføre en
32 signifikant reduceret risiko for at udvikle type 2-diabetes. Et review præsenterer NNT-estimer for
33 to primærstudier på hhv. 18 og 35 (studie 1: diabetesincidens efter 36 måneder hhv. 5,2 for
34 orlistatbehandlede (n=153) vs. 10,9 for kontrolgruppe (n=156); studie 2: diabetesincidens efter 4 år
35 hhv. 6,2 for orlistatbehandlede (n=1.650) vs. 9,0 for kontrolgruppe (n=1.655)) (8).

36

1 Øvrige bivirkninger

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

5

6 Kontraindikationer

- 7 • Kronisk malabsorption
- 8 • Kolestase
- 9 • Samtidig behandling med ciclosporin, warfarin eller andre orale antikoagulantia.

10

11 Interaktioner

12 Orlistat kan reducere virkningen af en række lægemidler, fx ciclosporin, amiodaron, visse
13 antiepileptika, antidepressiva, antipsykotika inkl. lithium og benzodiazepiner, antivirale lægemidler
14 mod HIV, orale antikonceptionsmidler samt fedtopløselige vitaminer. Orlistat kan desuden påvirke
15 den antikoagulerende virkning (INR-værdien) af warfarin og andre antikoagulantia.

16

17 Relevante patientværdier og patientpræferencer

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

22 Sammenfatning og rekommandationer

23 For personer med overvægt/fedme medfører behandling med orlistat på både kortere og længere
24 sigt gennemsnitlige vægttab i størrelsesorden 2-3 kg, uanset initial BMI og eventuel komorbiditet.
25 Hvor disse vægttab ikke kan betragtes som klinisk relevante, præsenterer dele af den inkluderede
26 litteratur dog samtidig statistisk signifikante forskelle mht. sandsynligheden for at opnå et *klinisk*
27 *relevant* vægttab på $\geq 5\%$ af initial kropsvægt. Det gælder både med behandlingsvarigheder på 6 og
28 12 måneder (i produktresuméet for orlistat er det anført, at behandlingsvarigheden ikke bør
29 overskride 6 måneder). Effekt på længere sigt og efter evt. behandlingsophør er usikker; det samme
30 gælder risikoreduktionen ift. flere kardiovaskulære komplikationer og ultimativt mortalitet. For
31 prædiabetikere indikerer enkelte studier, at behandling med orlistat medfører en statistisk
32 signifikant reduceret risiko for at udvikle type 2-diabetes.

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

1 Samlet vurderer specialistgruppen, at det er usikkert, om orlistat er mere gavnlig end skadelig for de
 2 fleste patienter i forhold til ingen behandling. Præparatet kan forsøges til overvægtige med
 3 vægtrelateret komorbiditet (herunder hjerte-karsygdom, hypertension, type 2-diabetes,
 4 hyperlipidæmi, obstruktiv søvnapnø, artrose) eller høj risiko for vægtrelateret komorbiditet, som
 5 ikke har tabt sig tilfredsstillende efter 3-6 måneders livstilsbehandling, som har bevaret motivation
 6 for vægttab, og hvor andre mulige årsager til overvægt er udelukket og/eller behandlet. Patienten
 7 bør være stærkt motiveret for behandling med orlistat efter information om den forventede effekt af
 8 behandlingen (inklusiv usikkerheden om dens betydning på længere sigt) samt bivirkninger.
 9

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Orlistat	120 mg 3 gange dagligt	Orlistat kan overvejes til overvægtige med vægtrelateret komorbiditet (herunder hjerte-karsygdom, hypertension, type 2-diabetes, hyperlipidæmi, obstruktiv søvnapnø, artrose) eller høj risiko for vægtrelateret komorbiditet, som ikke har tabt sig tilfredsstillende efter 3-6 måneders livstilsbehandling, som har bevaret motivation for vægttab, og hvor andre mulige årsager til overvægt er udelukket og/eller behandlet. Patienten bør være stærkt motiveret for behandling med orlistat efter information om den forventede effekt af behandlingen (inklusiv usikkerheden om dens betydning på længere sigt) samt bivirkninger.

10

11

1 Glukagon-lignende-peptid 1 receptoragonister

2 Skema over vurderede lægemidler

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

3

4 Virkningsmekanisme

5 Liraglutid er en human GLP-1 receptoragonist, som bindes til og aktiverer GLP-1-receptoren. GLP-
6 1 er en fysiologisk regulator af appetit og fødeindtag, men den eksakte virkningsmekanisme er ikke
7 fuldt klarlagt. Liraglutid virker blandt andet i hypothalamus ved at hæmme appetitten, hvilket fører
8 til et reduceret fødeindtag og deraf følgende vægttab.

9

10 Evidensgennemgang

11 Der blev ved den systematiske litteraturgennemgang fundet et relevant systematisk review, jf.
12 definerede interventioner og outcomes (4). For at kunne præsentere estimater for
13 udvikling/forværring af diabetes, blev der foretaget en supplerende litteratursøgning fra søgedatoen
14 (marts 2016) i det inkluderede systematiske review (4) og til oktober 2017. På den baggrund er der
15 inkluderet et supplerende randomiseret kontrolleret studie (18). Derudover er produktresumé og
16 European public assessment report (EPAR) for liraglutid inddraget, primært i forhold til
17 bivirkningsrelaterede outcomes (17,19).

18

19 *Vægtændring*

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

24

25 *Udvikling/forværring af diabetes*

26 Sammenlignet med placebo er det for prædiabetikere¹ påvist, at behandling med liraglutid reducerer
27 risikoen for at udvikle (blive diagnosticeret med) type 2-diabetes. Et randomiseret, placebo-
28 kontrolleret studie, som inkluderede personer med prædiabetes og BMI ≥ 30 eller BMI ≥ 27 og min.

¹ Iht. American Diabetes Association's 2010 kriterier defineres *prædiabetes* som HbA1c 5,7–6,4%, 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 $\geq 6,5\%$, faste-blodglukose $\geq 7,0$ mmol/L og/eller blodglukose $\geq 11,1$ mmol/L to timer efter glukosebelastning.

1 én vægtrelateret komorbiditet, viste, at 2% (26/1472) af de liraglutidbehandlede udviklede type 2-
2 diabetes efter 160 ugers behandling, sammenlignet med 6% (46/738) i placebogruppen. Den
3 tidsperiode, der gennemsnitligt gik til diagnosticeringstidspunktet, var 99 uger for liraglutidgruppen
4 og 87 uger for placebogruppen. Over den samlede periode på 160 uger var tiden til diagnosticering
5 (blandt alle randomiserede individer) 2,7 gange længere (1,9 til 3,9) for dem, som fik liraglutid, end
6 for dem, som fik placebo (HR = 0,21 [0,13 til 0,34]). I en posthoc-analyse, som tog højde for
7 relativt store studiefrafald (*retention rates* var hhv. 53% og 45% for de to grupper), var den
8 reduktion ved liraglutidbehandling 66% (HR = 0,34 [0,22 til 0,53]) (18).

9 *Ophør med behandling grundet bivirkninger*

10 Sammenlignet med placebo er der for liraglutid påvist en signifikant øget sandsynlighed for
11 behandlingsophør grundet bivirkninger (OR = 2,82 [2,10 til 3,77]) (4), svarende til en NNH på 16
12 [11 til 26] (ACR = 3,8%).

13

14 *Gastrointestinale bivirkninger*

15 I produktresumeeet for liraglutid er kvalme, opkastning, diarré og forstoppelse anført som ”meget
16 almindelige” bivirkninger, dvs. forekommende med en frekvens på $\geq 10\%$. Af EPAR'en, som
17 angiver de samlede sikkerhedsdata fra registreringsstudierne, fremgår, at de hyppigst
18 forekommende bivirkninger for liraglutid (dosis 3,0 mg) var kvalme (liraglutid: 65,4 vs. placebo
19 20,9 events/100 personårs eksponering [PYE], svarende til en NNH på 4), diarré (34,7 vs. 14,9,
20 svarende til en NNH på 7), obstipation (26,3 vs. 11,5, svarende til en NNH på 9), opkastning (26,4
21 vs. 5,6, svarende til en NNH på 6) samt nedsat appetit (12,0 vs. 2,9, svarende til en NNH på 12) (i
22 alt 5.813 individer, hvoraf 2.341 personer fik liraglutid i min. 1 år, indgik i databasen). Det er
23 anført, at de fleste tilfælde af gastrointestinale bivirkninger var af let til moderat karakter og i øvrigt
24 aftagende inden for dage til få uger (17,19).

25

26 *Øvrige udvalgte bivirkninger*

27 Patienter med type 2-diabetes, der får liraglutid i kombination med et sulfonylurinstof eller insulin,
28 kan have en øget risiko for hypoglykæmi. I de kliniske studier, der ligger til grund for godkendelsen
29 af liraglutid til behandling af fedme/overvægt, er der rapporteret om alvorlig (dvs.
30 assistancekrævende) hypoglykæmi hos 0,7 % af de liraglutidbehandlede. Samtlige af disse patienter
31 var i samtidig behandling med sulfonylurinstof. Symptomatisk og verificeret hypoglykæmi blev
32 rapporteret for 43,6 % af de patienter, som fik liraglutid og 27,3 % af de patienter, som fik placebo.
33 For de patienter, der *ikke* var i samtidig sulfonylurinstof-behandling, rapporterede 15,7 % af de
34 patienter, der fik liraglutid, og 7,6 % af de patienter, der fik placebo, dokumenterede symptomatiske
35 hypoglykæmiske hændelser (defineret som plasmaglukose $\leq 3,9$ mmol/l ledsaget af symptomer)
36 (17). For personer *uden* type 2-diabetes blev der ikke rapporteret om alvorlige hypoglykæmiske
37 tilfælde. Symptomer på hypoglykæmiske hændelser blev rapporteret hos 1,6 % af de patienter, der
38 fik liraglutid og 1,1 % af de patienter, der fik placebo. Disse episoder blev ikke bekræftet ved
39 blodglukosemålinger (17).

40

1

2 *Øvrige outcomes*

3 På baggrund af den udvalgte litteratur har det ikke været muligt at identificere estimater for
4 følgende outcomes: psykologiske bivirkninger, kardiovaskulære komplikationer og mortalitet,
5 diarre, kvalme, gastrointestinale bivirkninger eller ophør med behandling (jf. dog
6 bivirkningsrelateret ophør). Mht. kardiovaskulære komplikationer og mortalitet skal dog nævnes det
7 såkaldte LEADER-studie, som vurderede liraglutid i doseringen 1,8 mg i 9.340 patienter med type
8 2-diabetes og kendt hjertekarsygdom eller høj risiko herfor. Her sås en gavnlig effekt på det
9 primære sammensatte endemål kardiovaskulær død, ikkefatalt myokardieinfarkt samt ikkefatal
10 apopleksi (HR= 0,87 [0,78 til 0,97]). Ligeledes sås en reduceret risiko for død (8,2% vs. 9,6%; HR
11 = 0,85 [0,74 til 0,97]) svarende til en NNT på 71 for 3,8 års behandling (20).

12

13 **Kontraindikationer**

14 Pancreatitis

15 **Interaktioner**

16 Ingen relevante.

17

18 **Relevante patientværdier og patientpræferencer**

19 Liraglutid administreres som injektionsbehandling, hvilket vil kunne påvirke behandlingsadhærens.

20 **Sammenfatning og rekommandationer**

21 Tolv måneders behandling med liraglutid medfører et klinisk betydende vægttab og for
22 prædiabetikere vil udviklingen af type 2-diabetes kunne forsinkes. Effekt på længere sigt, og også
23 efter evt. behandlingsophør, er imidlertid usikker; det samme gælder risikoreduktionen ift. øvrige
24 kardiovaskulære komplikationer og ultimativt mortalitet.

25 Bivirkningerne ved liraglutidbehandling er især af gastrointestinal karakter, og uanset at disse ofte
26 aftager få uger efter behandlingsopstart, vil det for nogle patienter føre til behandlingsophør.

27 Liraglutid har et lille interaktionspotentiale, og der er ingen væsentlige kontraindikationer. Dog skal
28 der pga. risikoen for hypoglykæmi udvises forsigtighed ved behandling af personer med type 2-
29 diabetes, som er i samtidig behandling med et sulfonylurinstof og insulin.

30 Samlet vurderer specialistgruppen, at det er usikkert, om liraglutid er mere gavnlig end skadelig for
31 de fleste patienter i forhold til ingen behandling. Præparatet kan forsøges til overvægtige med
32 vægtrelateret komorbiditet (herunder hjerte-karsygdom, hypertension, type 2-diabetes,
33 hyperlipidæmi, obstruktiv søvnapnø, artrose) eller høj risiko for vægtrelateret komorbiditet, som
34 ikke har tabt sig tilfredsstillende efter 3-6 måneders livstilsbehandling, som har bevaret motivation
35 for vægttab, og hvor andre mulige årsager til overvægt er udelukket og/eller behandlet. Patienten
36 bør være stærkt motiveret for behandling med liraglutid efter information om den forventede effekt
37 af behandlingen (inklusive usikkerheden om dens betydning på længere sigt) samt bivirkninger.

38

Lægemiddel	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)	Kommentar
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Liraglutid	3 mg 1 gang dagligt	Liraglutid kan overvejes til overvægtige med vægtrelateret komorbiditet (herunder hjerte-karsygdom, hypertension, type 2-diabetes, hyperlipidæmi, obstruktiv søvnapnø, artrose) eller høj risiko for vægtrelateret komorbiditet, som ikke har tabt sig tilfredsstillende efter 3-6 måneders livstilsbehandling, som har bevaret motivation for vægttab, og hvor andre mulige årsager til overvægt er udelukket og/eller behandlet. Patienten bør være stærkt motiveret for behandling med liraglutid efter information om den forventede effekt af behandlingen (inklusive usikkerheden om dens betydning på længere sigt) samt bivirkninger.

1 Relevante danske behandlingsvejledninger

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

6 Ændringslog

Dato	Version	Kommentar
12. januar 2018	Høringsversion	Sendt i offentlighøring i 4 uger

8 Specialistgruppe

9 Janne Unkerskov, Praktiserende læge, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
10 Michael Einar Røder, Overlæge, seniorforsker, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab
11 Mikkel Bring Christensen, Overlæge, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
12 Ole Snorgaard, Overlæge, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab
13 Thomas Drivsholm, Praktiserende læge, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
14 Jens Peter Kroustrup, Overlæge, udpeget af Dansk Selskab for Adipositasforskning
15 Sten Lund, Overlæge, udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab

16
17 Habilitetserklæringer kan findes [her](#).

19 Juridiske forhold

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

1 Referencer

- 2 1. Lucchetta RC, Riveros BS, Pontarolo R, Radominski RB, Otuki MF, Fernandez-Llimos F, et
3 al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of amfepramone and
4 mazindol as a monotherapy for the treatment of obese or overweight patients. Clin Sao Paulo
5 Braz. 2017 May;72(5):317–24.
- 6 2. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé for Regenon [Internet]. [cited 2017 Aug 18]. Available
7 from:
8 [http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=%E2%9C%93&id=&type=&q=regenon&bu](http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=%E2%9C%93&id=&type=&q=regenon&button=S%C3%B8g)
9 [tton=S%C3%B8g](http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=%E2%9C%93&id=&type=&q=regenon&button=S%C3%B8g)
- 10 3. Lægemedelstyrelsen. Trafikfarlig medicin [Internet]. [cited 2017 Oct 26]. Available from:
11 <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/special/trafikfarlig-medicin/>
- 12 4. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of
13 Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic
14 Review and Meta-analysis. JAMA. 2016 Jun 14;315(22):2424–34.
- 15 5. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, et al. Effect of Naltrexone-
16 Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With
17 Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Mar 8;315(10):990–
18 1004.
- 19 6. European Medicines Agency. Summary of product characteristics - Mysimba [Internet]. [cited
20 2017 Oct 20]. Available from:
21 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_)
22 [_Product_Information/human/003687/WC500185580.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003687/WC500185580.pdf)
- 23 7. European Medicines Agency. Assessment report for Mysimba [Internet]. [cited 2017 Oct 20].
24 Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_)
25 [_Public_assessment_report/human/003687/WC500185582.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003687/WC500185582.pdf)
- 26 8. LeBlanc E, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode C, Kapka T. Screening for and Management
27 of Obesity and Overweight in Adults [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare
28 Research and Quality (US); 2011 [cited 2017 Sep 11]. (U.S. Preventive Services Task Force
29 Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews). Available from:
30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65294/>
- 31 9. Peirson L, Douketis J, Ciliska D, Fitzpatrick-Lewis D, Ali MU, Raina P. Treatment for
32 overweight and obesity in adult populations: a systematic review and meta-analysis. CMAJ
33 Open. 2014 Oct;2(4):E306-317.

- 1 10. European Medicines Agency. Summary of product characteristics - Alli [Internet]. Available
2 from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000854/WC500024120.pdf)
3 [_Product_Information/human/000854/WC500024120.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000854/WC500024120.pdf)
- 4 11. European Medicines Agency. Assessment report for Alli [Internet]. [cited 2017 Aug 18].
5 Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000854/WC500135308.pdf)
6 [_Assessment_Report_-_Variation/human/000854/WC500135308.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000854/WC500135308.pdf)
- 7 12. Gray LJ, Cooper N, Dunkley A, Warren FC, Ara R, Abrams K, et al. A systematic review and
8 mixed treatment comparison of pharmacological interventions for the treatment of obesity.
9 *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2012 Jun;13(6):483–98.
- 10 13. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araújo-Soares V, Sniehotta FF. Long term
11 maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review
12 and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2014 May 14;348:g2646.
- 13 14. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Posch N, Meschik J, et al. Long-term effects
14 of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar
15 2;3:CD007654.
- 16 15. Aldekhail NM, Logue J, McLoone P, Morrison DS. Effect of orlistat on glycaemic control in
17 overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-
18 analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2015
19 Dec;16(12):1071–80.
- 20 16. Zhou Y-H, Ma X-Q, Wu C, Lu J, Zhang S-S, Guo J, et al. Effect of anti-obesity drug on
21 cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled
22 trials. *PloS One.* 2012;7(6):e39062.
- 23 17. European Medicines Agency. Assessment report for Saxenda [Internet]. [cited 2017 Aug 18].
24 Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003780/WC500185788.pdf)
25 [_Public_assessment_report/human/003780/WC500185788.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003780/WC500185788.pdf)
- 26 18. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of
27 liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in
28 individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet Lond Engl.* 2017 Apr
29 8;389(10077):1399–409.
- 30 19. European Medicines Agency. Summary of product characteristics - Saxenda [Internet]. [cited
31 2017 Aug 18]. Available from:
32 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003780/WC500185786.pdf)
33 [_Product_Information/human/003780/WC500185786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003780/WC500185786.pdf)

- 1 20. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al.
2 Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016
3 28;375(4):311–22.

4

5

Høringsversion

1 Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

2

3 1) Er amfepramon rekommanderet til behandling af voksne personer med et BMI > 30 kg/m² som supplement til
4 diætbehandling?

5 Interventioner:

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

6 Outcome:

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Vægtændring	3, 6, 12 md., 24 md	5 kg/5%
Udvikling/forværring af diabetes	Længste followup	
Psykologiske 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

8 2) Er bupropion-naltrexon rekommanderet til behandling af voksne personer med et BMI > 30 kg/m² som supplement
9 til diætbehandling?

10 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)

11

12 Outcome:

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Vægtændring	3, 6, 12 md., 24 md	5 kg/5%
Udvikling/forværring af diabetes	Længste followup	
Psykologiske 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	

1

2 3) Er bupropion-naltrexon rekommanderet til behandling af voksne personer med et BMI > 27 kg/m² og mindst en
3 vægtrelateret komorbiditet som supplement til diætbehandling?

4 **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)

5

6 **Outcome:**

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Vægtændring	3, 6, 12 md., 24 md	5 kg/5%
Udvikling/forværring af diabetes	Længste followup	
Psykologiske 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

8 4) Er orlistat rekommanderet til behandling af voksne personer med et BMI > 30 kg/m² som supplement til
9 diætbehandling?

10 **Interventioner:**

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

11

12 **Outcome:**

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Vægtændring	3, 6, 12 md., 24 md	5 kg/5%
Udvikling/forværring af diabetes	Længste followup	
Psykologiske 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	

1

- 2 5) Er orlistat rekommanderet til behandling af voksne personer med et BMI ≥ 28 kg/m² med associerede
3 risikofaktorer som supplement til diætbehandling?

4 **Interventioner:**

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

5

6 **Outcome:**

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Vægtændring	3, 6, 12 md., 24 md	5 kg/5%
Udvikling/forværring af diabetes	Længste followup	
Psykologiske 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

- 8 6) Er liraglutid rekommanderet til behandling af voksne personer med et BMI > 30 kg/m² som supplement til
9 diætbehandling?

10 **Interventioner:**

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

11

12 **Outcome:**

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Vægtændring	3, 6, 12 md., 24 md	5 kg/5%
Udvikling/forværring af diabetes	Længste followup	

Psykologiske 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	

1

2 7) Er liraglutid rekommanderet til behandling af voksne personer med et BMI ≥ 27 kg/m² og mindst en vægtrelateret
3 komorbiditet som supplement til diætbehandling?

4 **Interventioner:**

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

5

6 **Outcome:**

Outcome	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Vægtændring	3, 6, 12 md., 24 md	5 kg/5%
Udvikling/forværring af diabetes	Længste followup	
Psykologiske 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

8

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

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

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

6

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

10 (("2016/03/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND (((("Randomized
11 Controlled Trial"[ptyp] OR "Controlled Clinical Trial"[ptyp] OR "Multicenter Study"[ptyp] OR
12 "randomized"[tiab] OR "randomised"[tiab] OR "placebo"[tiab] OR "randomly"[tiab] OR
13 "trial"[tiab] OR controlled[ti] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR
14 double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR "Clinical Trial"[Ptyp] OR "Clinical
15 Trials as Topic"[Mesh])) AND liraglutide) AND (obesity[MeSH Terms] OR weight loss[MeSH
16 Terms] OR overweight[MeSH Terms] OR obes* OR "body mass ind*" OR adipos* OR overweight
17 OR "over weight" OR "overload syndrom*" OR overeat* OR "over eat*" OR overfeed* OR "over
18 feed*" OR overfed OR "over fed" OR "weight cycling" OR ((weight OR fat) AND adj AND (gain*
19 OR reduc* OR loss* OR maint* OR decreas* OR watch* OR control*)) OR "skinfold thickness"
20 OR antiobesity OR "anti-obesity" OR obesitas OR bodyweight OR "body weight"))

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

24

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