



SUNDHEDSSTYRELSEN

Dato 12-02-2017

SITA

Sagsnr. 4-1015-327/1

**Oversigt over hørings svar vedr. Den Nationale Rekommandationsliste –
baggrundsnotat for farmakologisk behandling af fedme og overvægt**

1. Bjørn Richelsen (Aarhus Universitetshospital)
2. Dansk Selskab for Almen Medicin
3. Filip Krag Knop
4. Region Hovedstaden
5. Region Midtjylland – ingen kommentar
6. Region Nordjylland – ingen kommentar
7. Region Sjælland

Liraglutide — preventing or postponing T2DM diagnosis?

Tina Vilsbøll and Filip K. Knop

Treatment with liraglutide (3.0 mg once daily for 3 years), a glucagon-like peptide 1 receptor agonist that lowers levels of glucose and reduces body weight, reduced the risk of 'on treatment' type 2 diabetes mellitus (T2DM) versus placebo in patients with prediabetes and obesity. Whether this treatment affects the natural history of the progression from prediabetes to T2DM remains to be established.

Refers to le Roux, C. W. 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* 389, 1399–1409 (2017)

seen on secondary efficacy parameters such as glucose homeostasis and blood pressure; however, more gastrointestinal adverse effects (mostly nausea, but also vomiting) were seen in those individuals receiving liraglutide than in those receiving placebo⁸. A daily dose of 3.0 mg liraglutide was approved for weight management in the USA in 2014, and thereafter in several other countries.

Recently, le Roux and colleagues published 3-year data on liraglutide versus placebo for T2DM risk reduction in individuals with prediabetes who were overweight or obese⁹. The trial included 2,254 individuals who were randomly assigned (2:1) to receive liraglutide or placebo (double-blinded). Prediabetes was diagnosed on the basis of fulfilment of at least one of three American Diabetes Association (ADA) 2010 criteria¹⁰: HbA_{1c} levels of 5.7–6.4%; fasting plasma levels of glucose of 5.6–6.9 mmol/l; and 2 h post-challenge (75 g-oral glucose tolerance test (OGTT)) plasma levels of glucose of 7.8–11.0 mmol/l while receiving liraglutide or placebo. Participants in the placebo group were not allowed to take glucose-lowering drugs.

“...treatment with liraglutide was associated with lowering of plasma levels of glucose...”

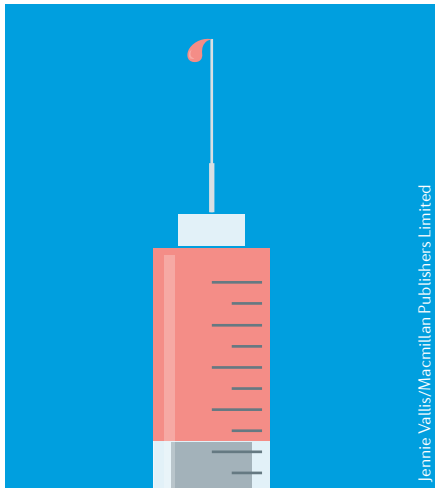
In the liraglutide group, 26 participants, compared with 46 participants on placebo, exhibited values consistent with the diagnostic criteria for T2DM¹⁰ after a mean of 99 weeks and 87 weeks, respectively. The time to onset of T2DM (diagnosed on treatment) was 2.7 times longer with liraglutide than with placebo. Measurements of glycaemic status, insulin resistance and β -cell function were derived from plasma levels of glucose, insulin and C-peptide data collected during OGTTs performed at screening (no trial drug), six times during the trial (on drug) and after 12 weeks off the trial drug (week 172). As expected, treatment with liraglutide was associated with lowering of plasma levels of glucose and improved β -cell function compared with placebo. However, these effects had reverted towards placebo levels by week 172. Thus, not surprisingly, glucose-lowering

Obesity is one of the most important health challenges globally¹; it increases the risk of death owing to its strong association with conditions such as hypertension, dyslipidaemia, cardiovascular disease, prediabetes and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Thus, several organizations (such as The Obesity Society and the NIH) now classify obesity as a disease, calling for dedicated efforts in prevention and treatment². Prediabetes is part of the continuum of disturbed glucose homeostasis from obesity-associated insulin resistance to glucose intolerance (that is, prediabetes) and overt T2DM. Treatment regimens that reduce the risk of progressing from one stage to the next in this continuum are needed to counteract the rising prevalence of T2DM. Moderate weight loss of 5–10% of total body weight in individuals with obesity improves glucose homeostasis, reduces progression to T2DM and improves other obesity-related comorbidities³; treatment regimens to help patients to achieve this weight loss could help patients to halt the progression to T2DM.

Each year, approximately 5–10% of individuals with prediabetes develop T2DM⁴. For those with prediabetes, lifestyle interventions can delay progression to T2DM³; however, unfortunately, implementation of lifestyle interventions remains a challenge for many individuals, and they are notoriously difficult to maintain. Therefore, the

effects of metformin, orlistat, phentermine-topiramate, pioglitazone and acarbose on the rate of progression from prediabetes to T2DM have been evaluated⁵. However, so far, none of these drugs is recommended in international guidelines for the treatment of prediabetes owing to limited effects, adverse effects and/or challenges related to sustained effect. Bariatric surgery is effective at reversing prediabetes in patients with obesity, but, despite these encouraging results, this treatment is neither routinely recommended nor possible to disseminate to the general (and growing) population with prediabetes. Thus, an unmet need exists for efficacious prevention of T2DM.

Liraglutide is a glucagon-like peptide 1 (GLP1) receptor agonist that is approved for the treatment of T2DM at doses up to 1.8 mg once daily⁶. The moderate dose-dependent weight loss observed in the T2DM development programme, together with improvements in other cardiometabolic risk factors (such as glycaemic parameters, blood pressure and lipid profile), prompted the investigation of the potential use of liraglutide for weight management⁷. Treatment with 3.0 mg of liraglutide once daily, as an adjunct therapy to healthy nutrition and physical activity, promotes a greater body-weight loss than do lifestyle changes alone in individuals with obesity⁸. In addition, positive effects were



treatment (liraglutide) in individuals with prediabetes improved the glucose homeostatic parameters used to diagnose T2DM; but, seen from another perspective, it may merely 'mask' progressive β -cell failure and deterioration of glucose homeostasis and thereby the diagnosis of T2DM. In line with the latter view, five participants in the liraglutide group (versus one in the placebo group) were diagnosed with T2DM during the 12-week wash-out period, and, in the same period, a substantial proportion of the participants who experienced normoglycaemia during the 160-week treatment period reverted to prediabetes.

“...during the 12-week wash-out period, the positive effects of liraglutide seemed to regress”

Body-weight loss (baseline ~108 kg) at week 160 was greater with liraglutide than with placebo (−6.1% versus −1.9%; Δ 4.3%, ~4.6 kg), but both groups gained body weight during the 12-week wash-out period (the average weight gain was greater in the liraglutide group than in the placebo group) and the body-weight difference had diminished at week 172 (Δ 3.2%, ~3.5 kg). As expected, more participants in the liraglutide than in the placebo group experienced gastrointestinal disorders (for example, nausea (41% versus 17%) and vomiting (20% versus 5%)); these adverse effects were also the most common cause of withdrawal from the trial.

This high-quality, placebo-controlled, double-blinded, long-term trial that included a large number of individuals provides important new insight into the long-term effects of 3.0 mg liraglutide per day in individuals with

prediabetes. The results indicate that, for every three individuals treated, one person can be expected to become normoglycaemic during treatment with the glucose-lowering and body-weight-reducing drug liraglutide. One could speculate, however, whether other glucose-lowering treatment modalities, for example insulin or metformin, could have yielded the same glucose-reducing results. The proportion of individuals regressing to normoglycaemia on treatment decreased during the last interventional year, and, similarly, the initial liraglutide-induced body-weight loss diminished after the first year of treatment. Furthermore, during the 12-week wash-out period, the positive effects of liraglutide seemed to regress towards placebo levels. Thus, in our opinion the study shows that liraglutide can be used to correct 'dysglycaemia' (and thereby prevent plasma levels of glucose reaching levels that are diagnostic for T2DM) and induce a moderate body-weight loss in individuals with prediabetes who are overweight or obese, whereas the effect of liraglutide on the natural history of the progression from prediabetes to T2DM cannot be deduced from this study.

Whether liraglutide treatment of 'dysglycaemia' in individuals with prediabetes who are overweight or obese has beneficial effects on cardiovascular outcomes remains to be answered. At the end of the trial (3 years of liraglutide treatment and a 12-week wash-out period), the participants with prediabetes who were treated with liraglutide had experienced a 3.2% body-weight loss compared with placebo-treated participants, and the proportion of individuals who had achieved normoglycaemia on treatment was approaching placebo levels. Obviously, these effects need to be viewed in the light of the rather high cost of a 3-year liraglutide treatment course.

Preferably, introduction of pharmacotherapy to guidelines for the management of prediabetes should be based on data from head-to-head comparisons between obvious candidate drugs such as metformin, orlistat, acarbose and liraglutide. Furthermore, health-care professionals, patients and societies will demand positive effects on cardiovascular outcomes and not merely correction of blood levels of glucose while on treatment. Lastly, any positive effects should be weighed against the price of a given therapy. Thus, although

“...the introduction of liraglutide in guidelines for the management of prediabetes is premature”

le Roux and colleagues provide important new insight into the long-term effects of liraglutide in individuals with prediabetes, the introduction of liraglutide in guidelines for the management of prediabetes is premature.

Tina Viltsbøll is at Steno Diabetes Center Copenhagen, University of Copenhagen, Niels Steensens Vej 2, DK-2820 Gentofte, Denmark; Center for Diabetes Research, Gentofte Hospital, University of Copenhagen, Kildegårdsvej 28, DK-2900 Hellerup, Denmark; and at the Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, The Panum Institute, Blegdamsvej 3, DK-2100 Copenhagen, Denmark.

Filip K. Knop is at Center for Diabetes Research, Gentofte Hospital, University of Copenhagen, Kildegårdsvej 28, DK-2900 Hellerup, Denmark; and at the Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, The Panum Institute, Blegdamsvej 3, DK-2100 Copenhagen, Denmark.

Correspondence to T.V. t.viltsboll@dadlnet.dk

doi: [10.1038/nrendo.2017.55](https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.55)
Published online 5 May 2017

1. Masters, R. K. *et al.* The impact of obesity on US mortality levels: the importance of age and cohort factors in population estimates. *Am. J. Public Health* **103**, 1895–1901 (2013).
2. The American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, The Obesity Society, The American Society of Bariatric Physicians and American Association of Clinical Endocrinologists. Obesity is a disease: leading obesity groups agree. *PR Newswire* <http://www.prnewswire.com/news-releases/obesity-is-a-disease-leading-obesity-groups-agree-212194851.html> (2013).
3. Knowler, W. C. *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* **346**, 393–403 (2002).
4. Tabák, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J. & Kivimäki, M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* **379**, 2279–2290 (2012).
5. Khera, R. *et al.* Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* **315**, 2424–2434 (2016).
6. Lund, A., Knop, F. K. & Viltsbøll, T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur. J. Intern. Med.* **25**, 407–414 (2014).
7. Blonde, L. & Russell-Jones, D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1–5 studies. *Diabetes Obes. Metab.* **11** (Suppl. 3), 26–34 (2009).
8. Wadden, T. A. *et al.* Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int. J. Obes. (Lond.)* **37**, 1443–1451 (2013).
9. le Roux, C. W. *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* **389**, 1399–1409 (2017).
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **33** (Suppl. 1), S62–S69 (2010).

Competing interests statement

Within the past 36 months, T.V. has served on scientific advisory panels and/or speaker's bureaus for, served as a consultant to and/or received research support from Amgen, AstraZeneca, Boehringer, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk and Sanofi. Within the past 36 months, F.K.K. has served on scientific advisory panels and/or speaker's bureaus for, served as a consultant to and/or received research support from Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Fractyl, Gubra, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi and Zealand Pharma.

Hørings svar i relation til "farmakologisk behandling af fedme og overvægt".

Overordnet er det et godt initiativ, at IRF og Sundhedsstyrelsen sætter fokus på den medicinske behandling af svær overvægt og har udarbejdet en national rekommendationsliste (NRL) til støtte for alment praktiserende læger i valget af midler til behandling af fedme.

Kommentarer:

1. Lægemiddelgrupper. De 4 tilgængelige lægemidler til behandling af svær overvægt er opdelt i 4 lægemiddelgrupper. Opdeling i disse 4 lægemiddelgrupper er dog særdeles ulogiske og bidrager ikke med nogen overordnet viden om virkningen/virkningsmekanismer af de inkluderede stoffer. Hvis nogle lægemidler har effekt mhp. at inducere væggtab, må de overordnet enten have virkning mhp. at nedsætte fødeindtaget (anorektika), nedsætte fødeoptaget (malabsorptiva) eller øge kroppens energiafgift, sædvanligvis ved at øge forbrændingen.

Det vil sige, det er de 3 – og kun de tre - overordnede lægemiddelgrupper i relation til virkningen, der kan spille en rolle mhp at kunne give væggtab. Det vil så sige, at under anorektika er både Amfepramon og Liraglutide og kombinationen af Bupropion og Naltrexon, (det er også vist i forskellige modelsystemer, at disse stoffer er i stand til at nedsætte fødeindtagelsen/appetitten).

Under malabsorptiva er det således kun Orlistat, og aktuelt er der ikke nogen lægemidler under gruppen, der øger forbrændingen.

Det vil sige, der foreslås, at lægemiddelgrupperne omorganiseres, så de relaterer sig til den primære væggtabsmekanisme af stofferne. Dette vil også medføre, at nye anti-fedmemidler mere logisk kan placeres i de relevante grupper. Dvs grupperne er

1. Nedsætter fødeindtaget/appetitten (anorektika)
2. Nedsætter fødeoptaget (malabsorptiva)
3. Øger kroppens forbrænding (øger termogenesen)

2. Det kan undre, at gennemgangen af virkningen af de 4 lægemidler ikke gennemgås på en mere ensartet og sammenlignelig måde. Som det er anført nu, er måden at angive væggtabene ved de fire lægemidler, opgivet meget forskelligt og ikke på en konsistent måde. Dette punkt er jo i særdeleshed vigtigt, da, som det fremgår i indledningen, denne NRL er udgivet for at støtte alment praktiserende læge i valget mellem tilgængeligt lægemiddel indenfor området. Som det foreligger nu, er formålet mhp. at støtte de praktiserende læger i dette valg ikke opfyldt. Arbejdsgruppen burde også for at støtte den praktiserende læges valg give et bud på en algoritme for anvendelse af disse stoffer sv.t, hvad der anbefales ifm medicinsk behandling af patienter med type 2 diabetes.

3. Der skrives for 3 af lægemidlerne, at "samlet vurderer specialistgruppen, at det er usikkert, om ... (det givne middel) ... er mere gavnligt end skadeligt for de fleste patienter ift. ingen behandling". Det virker som en meget personlig kommentar og er ret overraskende på baggrund af, at disse stoffer jo netop er godkendt og markedsført til behandling af svær overvægt i Danmark på baggrund af veldokumenterede videnskabelige studier.

Så jeg vil foreslå, at denne personlige kommentar fjernes.

4. Selvom oplægget omhandler farmakologisk behandling af svær overvægt, bør der i sådan et oplæg kort nævnes vigtigheden af den diætetiske/livsstilsbehandling, som skal være grundlaget for overhovedet at udskrive denne medicin. Det vil sige, hvis medicinen ikke samtidig følges med en grundig diætetisk og livsstilsbehandling, bør medicinen slet ikke udskrives. Dette er en vigtig pointe at få med i et sådant skrift.

Med venlig hilsen

Bjørn Richelsen
Professor, overlæge, dr.med.
Endokrinologisk afdeling, MEA
Aarhus Universitetshospital
Mail: bjoric@rm.dk

Sundhedsstyrelsen, IRF

Evidens, uddannelse og beredskab

5. februar 2018

DSAM's hørings svar til Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for farmakologisk behandling af fedme og overvægt

DSAM takker for muligheden for at kommentere på den nye NRL for farmakologisk behandling af fedme.

Overordnet set er vi enige med specialistgruppen i, at praktiserende læger bør udvise tilbageholdenhed med hensyn til farmakologisk behandling af fedme, givet den eksisterende evidens for gavnlige og skadelige virkninger.

Vi har følgende kommentarer:

1. **Side 3. Linje 31-34.** "BMI skal være ≥ 30 kg/m², alternativt lavere (27-28 kg/m² afhængigt af valgte lægemiddels indikation) med minimum én vægtrelateret komorbiditet/risikofaktor (herunder hjerte-karsygdom, hypertension, type 2-diabetes, hyperlipidæmi, obstruktiv søvnapnø, artrose)".

Kommentar: Vi undrer os over de inkluderede komorbiditeter. Høj BMI øger forekomsten af de nævnte komorbiditeter og risikofaktorer, men findes der dokumentation for, at vægttab reducerer forekomsten af komplikationer og symptomer hos patienter, som har disse komorbiditeter?

Der er dokumentation for, at livsstilsinducerede vægttab reducerer symptomer på artrose og søvnapnø, og det forekommer rimeligt at antage, at dette også gælder for vægttab forårsaget af farmakologisk behandling. Det er tillige vist, at vægttab induceret af visse farmaka forebygger /forsinker forekomsten af diabetes, som det også fremgår af litteraturen, der er inkluderet i denne NRL. Men hverken livsstils- eller farmakainduceret vægttab er vist at reducere forekomsten af hjertekarsygdom, og der er, så vidt vi ved, ingen dokumentation for, at farmakainduceret vægttab skulle være specielt gavnligt for patienter med eksisterende hjertekarsygdom, dyslipidæmi eller hypertension.

DSAM opfordrer til, at der skelnes mellem de primære kliniske outcomes hjertekarsygdom, obstruktiv søvnapnø, artrose og type-2 diabetes, og surrogatparametrene hypertension, hyperlipidæmi.

Stockholmsgade 55, st.
2100 København Ø

T: 7070 7431
dsam@dsam.dk
www.dsam.dk

Af IRF-retningslinjerne, som udstikker præmissen for NRL, fremgår det, at "... for surrogatparametre, skal der være en evident sammenhæng mellem lægemidlets effekt på surrogatmålet og den kliniske effekt". Den kliniske effekt er vel i denne sammenhæng hjertekarsygdom, og der er (så vidt vi ved) ikke evidens for, at man kan reducere forekomsten af events ved at sænke blodtryk og kolesteroltal med slankemedicin (eller med livsstilsinducerede vægttab).

DSAM foreslår, at man enten refererer til relevant evidens eller fjerner hjertekarsygdom, hypertension, og hyperlipidæmi fra indikationen, så den kommer til at lyde: *BMI skal være ≥ 30 kg/m², alternativt lavere (27-28 kg/m² afhængigt af valgte lægemiddels indikation) med minimum én vægtrelateret komorbiditet/risikofaktor (herunder type 2-diabetes, obstruktiv søvnapnø eller artrose).*

2. **Side 4. Linje 9.** *"I forhold til effekt bemærkes det, at vægttab større end 5% af initial kropsvægt er at betragte som klinisk relevant".*

Kommentar: Specialistgruppen har valgt dette kriterium, og det skal DSAM ikke blande sig i, men man kunne overveje at tilføje: *I forhold til varighed bemærkes det, at vægtreduktion kun kan forventes, så længe den farmakologiske behandling pågår. Flere lægemidler anbefales kun i kortere perioder, og der er ikke dokumentation for, at et evt. vægttab opretholdes efter behandlingens ophør. Således vil farmakainducerede vægttab ofte være midlertidige.*

3. **Side 11. Linje 15-17.** *"Præparatet kan dog forsøges til overvægtige med vægtrelateret komorbiditet (herunder hjerte-karsygdom, hypertension, type 2-diabetes, hyperlipidæmi, obstruktiv søvnapnø, artrose) eller..."*

Kommentar: Jf. kommentar punkt 1 undrer vi os over, at Bupropion-naltrexon i særlige tilfælde rekommanderes til overvægtige med hjerte-karsygdom, når nu man i sammenfatningen lige oven over (linje 4) vurderer, at medikamentet har en neutral effekt på kardiovaskulære komplikationer, og der i øvrigt ikke nogen dokumentation for, at lægemidlet skulle være specielt gavnligt for overvægtige patienter med kardiovaskulær komorbiditet. På samme vis undrer vi os over, at medikamentet i særlige tilfælde anbefales til overvægtige med hypertension og hyperlipidæmi.

DSAM foreslår, at man ændrer rekommandationen på s. 11 til *"Bupropion-naltrexon kan overvejes til overvægtige med vægtrelateret komorbiditet (herunder type 2-diabetes, obstruktiv søvnapnø, artrose) eller høj risiko for..."*

4. **Side 15. Linje 2-4.** *Orlistat "... kan forsøges til overvægtige med vægtrelateret komorbiditet (herunder hjerte-karsygdom, hypertension, type 2-diabetes, hyperlipidæmi, obstruktiv søvnapnø, artrose) eller høj risiko for..."*

Kommentar: Som i kommentar punkt 1 og punkt 2 undrer DSAM sig over, at orlistat i særlige tilfælde rekommanderes specielt til overvægtige med hjertekarsygdom, hypertension og hyperlipidæmi.

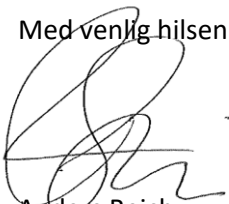
Af litteraturgennemgangen fremgår det ikke, at orlistat er specielt gavnligt for overvægtige med hjerte-karsygdom. Til gengæld beskrives det, at man ikke har dokumentation for klinisk effekt på hjerte-karsygdom af den blodtryksænkende effekt af orlistat (jævnfør IRF-retningslinjerne for NRL om surrogatparametre). Der fremføres ikke dokumentation for evt. forbedring i surrogatparametret hyperlipidæmi, eller for at orlistat reducerer forekomsten af hjertekar-events hos patienter med dyslipidæmi.

DSAM foreslår, at man ændrer rekommandationen på s. 15 til *“Orlistat kan overvejes til overvægtige med vægtrelateret komorbiditet (herunder type 2-diabetes, obstruktiv søvnapnø, artrose) eller høj risiko for...”*.

5. **Side 19.**

Kommentar: Grundet den dokumenterede effekt af at liraglutid forsinket udvikling af regulær diabetes hos overvægtige patienter med HbA1c højt i normalområdet, og jævnfør kommentarerne ovenfor, foreslår DSAM, at man ændrer rekommandationen på side 19 til *“Liraglutid kan overvejes til overvægtige med vægtrelateret komorbiditet (HbA1C højt i normalområdet, type 2-diabetes, obstruktiv søvnapnø, artrose) eller høj risiko for...”*.

Med venlig hilsen



Anders Beich

Formand, Dansk Selskab for Almen Medicin

Stine Damkjær Hyldegaard Larsen

Fra: Filip Krag Knop <filip.krag.knop.01@regionh.dk>
Sendt: 17. januar 2018 15:24
Til: Sundhedsstyrelsen IRF
Cc: Esben Søndergaard
Emne: SV: Høring - Farmakologisk behandling af fedme og overvægt - Den Nationale Rekommandationsliste (NRL)
Vedhæftede filer: Vilsbøll & Knop 2017 Nature Reviews Endocrinology, Liraglutide in prediabetes.pdf; signaturbevis.txt
Opfølgningsflag: Opfølgning
Flagstatus: Fuldført
Sag: 4-1015-327/1
Sagsdokument: 4149448

Kære IRF

Tak for muligheden for høring. Det er et fint og meget informativt dokument. Tak for det.

Jeg har en kommentar til beskrivelsen af liraglutid:

Det beskrives, at 2% af liraglutidbehandlede prædiabetikere udviklede type 2-diabetes efter 160 ugers behandling, sammenlignet med 6% i placebogruppen. Man kan således få den opfattelse, at liraglutid kan forebygge udviklingen af type 2-diabetes, hvilket jeg ikke mener, at der evidens for.

Det er problematisk at tale om diagnosticering af type 2-diabetes, når personen er på en insulinstimulerende og glukosesænkende behandling. På samme måde ville det være problematisk at diagnosticere type 2-diabetes hos personer behandlet med insulin (eller vurdere forebyggelsen af type 2-diabetes hos insulinbehandlede personer).

Faktisk kan en glukosesænkende behandling maskere en udvikling af type 2-diabetes (som ville have været diagnosticeret såfremt personen ikke modtog glukosesænkende behandling). At der er noget, der kan tyde på, at dette er tilfældet i omtalte studie, ses ved, at mange af de liraglutidbehandlede deltagere hurtigt fik en betydeligt forværret glukosetolerance efter behandlingsophør (i den 12 uger lange observationsperiode efter behandlingsophør).

Jeg har vedhæftet en publiceret kommentar til det pågældende studie, som Tina Vilsbøll og undertegnede har skrevet. Heri er detaljerne omkring ovenstående problemstilling beskrevet.

Dbh

Filip

Filip K. Knop, MD PhD

Head of Clinical Metabolic Physiology and Consultant Endocrinologist, Steno Diabetes Center Copenhagen (Gentofte Hospital), University of Copenhagen, Kildegaardsvvej 28, DK-2900 Hellerup, Denmark (www.gentoftehospital.dk/diabetes)

Professor of Endocrinology, Department of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Blegdamsvej 3B, DK-2200 Copenhagen N, Denmark (www.healthsciences.ku.dk)

Phone: +45 3867 4266; Fax: +45 3977 7661; Mobile: +45 2683 0161; E-mail: filip.knop@regionh.dk



LÆGEMIDDELSTYRELSEN

DANISH MEDICINES AGENCY

Dato 12. februar 2018

Sagsnr. 2018021596

IRF

Sundhedsstyrelsen

Islands Brygge 67

2300 København S

Sendt pr mail til irf@sst.dk

Kommentarer til offentlig høringsbrev angående udkast til baggrundsnotat for farmakologisk behandling af fedme og overvægt.

Sundhedsstyrelsen har bedt om kommentarer til et baggrundsnotat for farmakologisk behandling af fedme og overvægt til Den Nationale Rekommandationsliste. Lægemiddelstyrelsen har i den anledning følgende kommentarer:

- 1) Kommentar til Side 5, linje 2-3 ("Det skal bemærkes, at det i produktresumeeet for amfepramon er anført, at den anbefalede 2 behandlingsvarighed er 4-6 uger, og at den ikke bør overstige 12 uger (2)"):**
Forklaringen på at man ikke anbefaler behandling over 4-6 uger er manglende langtidsdata og risikoen for bivirkninger, bl.a. (fatal) pulmonal hypertension. Det er relevant viden, der bør præsenteres.
- 2) Kommentar til Side 5, linje 21-22: ("På baggrund af den udvalgte litteratur har det ikke været muligt at identificere estimater for følgende outcomes: udvikling/forværring af diabetes, ...")**
Termen "udvikling/forværring af diabetes" , som også bruges som overskrift til de afsnit i præparatbeskrivelserne, der omhandler præparatets effekt på diabetes, kan forekomme misvisende, da den beskrevne effekt i flere tilfælde snarere er "forbedring" af diabetes, i hvert fald ifølge de beskrevne diabetesmarkører.
- 3) Kommentar til Side 5, linje 32-33 ("Kombinationsbehandling med centralstimulerende lægemidler inkl. MAO-hæmmere inden for 14 dage"):**
Denne sætning står formentlig forkert - de 14 dage gælder kun for MAO-hæmmerne (og er pga. den lange halveringstid for disse lægemidler).
- 4) Kommentar til Side 6, linje 2-3 ("Monoaminoxidasehæmmere MAO-hæmmere: Administration af MAO-hæmmere inden for de sidste 14 dage inden behandling med amfepramon kan udløse voldsomme hypertensive kriser."):**
Her mangler der parentes omkring (MAO-hæmmere). Dette er i øvrigt brugt som forkortelse ovenfor, så det er ovenfor, det bør forkortes....
- 5) Kommentar til Side 8, linje 5-7 ("...(ændring i HbA1c for bupropion-naltrexon -0,63% vs. -0,14% for placebo, placebo-korrigeret difference i 6 HbA1c -0,49% [-0,71 til -0,27])."):**
Er det ikke %-points - dvs. -0.63%-point og -0.14%-point....
- 6) Kommentar til Side 9, linje 35-37 ("I EPAR'en er der på baggrund af sikkerhedsdata fra registreringsstudierne beskrevet en højere forekomst af (alvorlige) krampeanfald blandt**

bupropion-naltrexon-behandlede, sammenlignet med placebo (2/3239 ~ 0,06 % vs. 0/1515 ~ 0,0% for placebo) (7) (se også kontraindikationer nedenfor).”):

Det er rigtigt, at der har været mistanke om at kombinationsproduktet kunne medføre en øget risiko for krampeanfald jævnfør bivirkningsprofilen på monokomponenterne. Derfor var der særlig opmærksomhed på denne bivirkning - men samlet set, er der ikke dokumentation for at der er en øget risiko jævnfør en frekvens på hhv. 2/3239 patienter (0.06%) vs. 0/1515 patienter (0%). Den numerisk øgede risiko er baseret på få tilfælde, en lille forskel (obs. at Nal-bup populationen er dobbelt så stor om placebo) - så jeg mener ikke, det er helt korrekt at skrive, at der er beskrevet en højere forekomst. I det mindste må de angives, at den er numerisk - kun knap og nap, og at der ikke kan drages konklusioner på dette grundlag.

7) Kommentar til Side 10, linje 19-20 (“Bupropion-naltrexon må ikke anvendes sammen med monoaminoxidasehæmmere (MAO-19 hæmmere).”):

Foreslår at indsætte en henvisning til kontraindikationerne i afsnittet ovenfor (side 10, linje 4-17).

8) Kommentar til Side 10, linje 19-20 (“(Bemærk, at der kun er præsenteret et estimat for hvert tidspunkt. I de tilfælde, hvor flere reviews præsenterer enslydende estimater, er kun det nyeste medtaget i nærværende evidensgennemgang).”):

Er det ikke mere korrekt at skrive 'refereret' frem for 'medtaget'?

9) Kommentar til Side 16, linje 26-27 (“Sammenlignet med placebo er det for prædiabetikere påvist, at behandling med liraglutid reducerer risikoen for at udvikle (blive diagnosticeret med) type 2-diabetes.”):

Denne parentes-information (blive diagnosticeret med) er uklar og fortjener en forklaring. Jeg tænker, at det skyldes, at liraglutide også har en glucose-sænkende effekt, hvorfor behandling med liraglutid (med indikationen vægtreduktion) kan maskere en let diabetes - men det bør stå mere præcist, hvad man mener med sætningen. Liraglutide har ikke en (godkendt) profylaktisk indikation.

10) Kommentar til Side 17, linje 22-24 (“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 (17,19).”):

Man kan overveje at tilføje, at alle studier (og dermed bivirknings-indberetninger) er med en optitrering af dosis - netop for at mindske risikoen for (GI-relaterede) bivirkninger, Det er relevant viden ved tolkning af disse resultater.

11) Kommentar til Side 18, linje 4-5 (“...psykologiske bivirkninger, kardiovaskulære komplikationer og mortalitet, diarre, kvalme, gastrointestinale bivirkninger eller ophør med behandling (jf....”):

I afsnittet om Gastrointestinale bivirkninger præsenteres der information vedr. diarre, kvalme og gastrointestinale bivirkninger, så det er uklart, hvorfor denne sætning angiver, at det ikke har været muligt at identificere estimater for disse bivirkninger.

12) Kommentar til Side 18, linje 8-10 (“Her sås en gavnlig effekt på det 8 primære sammensatte endemål kardiovaskulær død, ikkefatalt myokardieinfarkt samt ikkefatal 9 apopleksi (HR= 0,87 [0,78 til 0,97]).”):

'ikkefatal' bør staves som ' - ': 'ikke-fatal'.

13) Kommentar til Side 18, linje 21-23 (“Tolv måneders behandling med liraglutid medfører et klinisk betydende vægttab og for prædiabetikere vil udviklingen af type 2-diabetes kunne forsinkes. Effekt på længere sigt, og også efter evt. behandlingsophør, er imidlertid usikker;...”):

Denne sætning synes nok mere korrekt - se min kommentar (no. 8) ovenfor.

14) Kommentar til Side 5, linje 21-22: ("På baggrund af den udvalgte litteratur har det ikke været muligt at identificere estimater for følgende outcomes: udvikling/forværring af diabetes, ...")

Termen "udvikling/forværring af diabetes" , som også bruges som overskrift til de afsnit i præparatbeskrivelserne, der omhandler præparatets effekt på diabetes, kan forekomme misvisende, da den beskrevne effekt i flere tilfælde snarere er "forbedring" af diabetes, i hvert fald ifølge de beskrevne diabetesmarkører.

Med venlig hilsen

Nikolai C. Brun
Enhedschef
Medicinsk Evaluering & Biostatistik

12. februar 2018, København S



Til Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF), Sundhedsstyrelsen

Vedr. Høring om IRFs baggrundsnotat om farmakologisk behandling af fedme og overvægt.

Høringssvar indsendt af Novo Nordisk Scandinavia A/B på vegne af Novo Nordisk A/S.

Novo Nordisk takker for muligheden for at give kommentarer til IRFs udkast til Baggrundsnotat om behandling af svær overvægt og overvægt i forbindelse med den nationale rekommandationsliste til brug i primærsektoren.

Svær overvægt er en kronisk sygdom, der kræver indgriben fra sundhedssystemet fra tidlig forebyggelse hos børn og unge; til behandling af selve sygdommen og behandling af senkomplikationer til samme.

Novo Nordisk mener udkastet er et flot og grundigt stykke arbejde fra skrivegruppen, dog finder vi ved gennemlæsning en række grundlæggende elementer, vi mener, bør tilrettes for at sikre, at notatet om farmakologisk behandling af svær overvægt og overvægt i sin helhed er retvisende og relevant for almen praksis.

- 1) **Inkonsekvent metodeanvendelse:** Generelt bemærkes det, at baggrundsnotatet ikke er metodisk konsekvent. Eksempelvis indeholder underafsnit for et præparat detaljer, der, trods samme relevans, ikke er nævnt for et andet præparat. Specifikt kan nævnes den i produktresumeerne beskrevne stopregel, der i baggrundnotatet er nævnt for bupropion-naltrexon, men ikke for orlistat eller liraglutid. Det er naturligvis vigtigt for især alment praktiserende læger at vide, at alle relevante præparater til behandling af overvægt jf. produktresumeerne bør seponeres efter en nærmere angivet periode, såfremt de ikke har den ønskede effekt.
- 2) **Betragt data for patienter der responderer på behandlingen:** En yderligere generel kommentar er knyttet til ovennævnte stopregel, idet de mest relevante data for behandlere at have kendskab til er data, der beskriver vægtændringen for patienter, der har opnået den ønskede effekt. Vi opfordrer derfor til at beskrive netop disse data bedre. For de tre relevante præparater er der lavet early-responder analyser, som beskriver disse data glimrende:
 - a. Bupropion-naltrexon: *International Journal of Obesity* 2016, 40, 1369–1375
 - b. Orlistat: *International Journal of Obesity* 2003, 27, 103–109
 - c. Liraglutid: *Obesity (Silver Spring)*. 2016 Nov; 24(11): 2278–2288Early-responder data er desuden inkluderet i relevante produktresumeer.
- 3) **For behandlere er patienternes livskvalitet en vigtig parameter:** Vi mener ikke at der er lagt tilstrækkelig vægt på lægemidlernes indflydelse på patienternes livskvalitet. Patienters livskvalitet er en vigtig parameter for behandlere, når de skal vælge lægemiddel, hvorfor baggrundsnotatet bør indeholde data om forbedringer i livskvalitet ved farmakologisk intervention.

Novo Nordisk har yderligere følgende kommentarer og forslag til rettelser:

- **Side 3 linje 31-32, Emneafgrænsning; Patientgruppe**
Kommentar: Uklar formulering af definitionen af subpopulationen.
Ændringsforslag: Indsæt 'fra' så sætning lyder:

...alternativt lavere (*fra* 27-28 kg/m² afhængigt af valgte lægemiddels indikation) med minimum én vægtrelateret komorbiditet/risikofaktor...

- **Side 8 linje 37 til side 9 linje 17, Bupropion-naltrexon, Kardiovaskulære komplikationer og mortalitet**

Kommentarer:

1): Der bør fastholdes en metodisk konsekvent tilgang til rapporteringen af data, og vi finder det således ikke relevant at rapportere interim-data for det kardiovaskulære sikkerhedsstudie for bupropion-naltrexon (LIGHT-studiet). Her bør der i stedet rapporteres resultater fra end-of-study på samme måde som de andre farmakologiske behandlingsalternativer.

2): IRFs konklusion om det samlede resultat for LIGHT-studiet modsiger den primære investigator Steven Nissens konklusion på studiets resultater og omstændigheder, der lyder: *Accordingly, the cardiovascular safety of this treatment remains uncertain and will require evaluation in a new adequately powered outcome trial. (JAMA 2016;315(10):990-1004. doi:10.1001/jama.2016.1558).*

Ændringsforslag:

1): Fasthold en metodisk konsekvent rapportering af data hvorfor end-of-study resultaterne bør være det eneste, der er relevant at beskrive.

2): Omformuler sidste sætning i afsnittet til: *Den kardiovaskulære sikkerhed af bupropion-naltrexon er ikke tilstrækkeligt undersøgt.*

- **Side 11 linje 9 til 22, Bupropion-naltrexon, Sammenfatning og rekommandationer**

Kommentar: For behandlere af overvægt og svær overvægt i primærsektoren vil det være nyttigt at kende til meget almindelige bivirkninger. Således vil det være nyttigt, at der i sammenfatningen for bupropion-naltrexon også indgår angst, søvnløshed, rastløshed, abdominal smerte, forstoppelse, artralgi og myalgi, der alle er meget almindelige bivirkninger jf. produktresumet. Enkelte af disse er inkluderet i den generelle beskrivelse af produktet, men det bør også indgå i sammenfatningen.

Ændringsforslag: Tilføj alle "meget almindelige bivirkninger" til sammenfatningen for dette og de resterende beskrevne præparater. For bupropion-naltrexon bliver sætning: *De hyppigste bivirkninger ved bupropion-naltrexon-behandling er kvalme, opkastning, hovedpine, angst, søvnløshed, rastløshed, abdominal smerte, forstoppelse, artralgi og myalgi.*

- **Side 13 linje 11 og 12, Orlistat, Vægtændring**

Kommentar:

1): Det er kun Alli[®], der har begrænset behandlingsvarighed på 6 måneder. Xenical[®] fra Roche har en begrænsning på 2 år, mens andre generiske orlistat 120 mg formuleringer ikke har tidsbegrænsninger nævnt i produktresumeerne.

2): Stopreglen, der er vigtig at kende til som behandler, er ikke nævnt.

Ændringsforslag:

1): Beskriv yderligere, evt. med 6 måneders begrænsning for 60 mg dosis, eller slet sætningen.

2): Tilføj: *Det skal bemærkes, at det i produktresumeerne for orlistat 120 mg er anført, at behandlingen bør seponeres efter 12 uger hvis patienterne ikke har været i stand til at tabe mindst 5 % af deres initiale legemsvægt.*

- **Side 14 linje 28 til 29, Orlistat, Sammenfatning og rekommandationer**

Kommentar:

1): Begrænsning på maksimalt 6-måneders behandling nævnes igen.

2): Vedrørende kommentaren om 'Effekt på længere sigt... ..er usikker', vil vi gerne henvise til XENDOS-studiet, der med lidt over 4000 patienter og en 4 års varighed, må betragtes som ganske lang tid for et klinisk forsøg.

Ændringsforslag:

- 1): Slet.
- 2): Modifier sætningen.

Side 16 linje 19 til 23, Liraglutid, Vægtændring

Kommentar:

- 1): Afsnittet mangler data fra forlængelsesfaserne for de kliniske forsøg (op til 3 år). Den type data er beskrevet i baggrundsnotatet for bl.a. orlistat.
- 2): Stopreglen er ikke nævnt.
- 3): Data for patienter, der ved behandling med liraglutid 3,0 mg opnår en vægtreduktion på mindst 5 %, bør beskrives yderligere. Kun disse patienter behandles jf produktresumet, og der bør derfor være mere fokus på dem i baggrundsnotatet.

Ændringsforslag:

- 1): Tilføj 3-årsdata så sætningen bliver:
Sammenlignet med placebo er der for liraglutid påvist statistisk signifikant forskel mht. vægttab efter et års behandling (-5,24 kg [-5,60 til -4,87]). Efter 36 måneders behandling er påvist statistisk signifikant forskel mht. vægttab (-4,3 kg [-4,9 til -3,7]). Reference: le Roux et al, Lancet 2017; 389: 1399-409.
- 2): Tilføj: *Det bemærkes, at det i produktresumet er anført, at behandlingen med liraglutid bør seponeres efter 12 ugers behandling med en dosis på 3,0 mg/dag, hvis patienten ikke har tabt mindst 5 % af den initiale legemsvægt.*
- 3): Tilføj data for patienter der lever op til kravet om mindst 5 % vægtændring: *Patienter, der efter 12 ugers behandling med liraglutid 3,0 mg tabte mindst 5 % af initialvægten, havde efter 56 ugers behandling tabt i gennemsnit 11,6 % af legemsvægten ved baseline.* Reference: Fujioka et al; Obesity 2016;24;2278-88 DOI: 10.1002/oby.21629.

• **Side 16 linje 25 til side 17 linje 8: Liraglutid, Udvikling/forværring af diabetes**

Kommentar:

- 1): Som det fremgår af samme afsnit for bupropion-naltrexon, bør her nævnes, at behandling med liraglutid signifikant reducerer HbA1c sammenlignet med placebo. Data fremgår af produktresumet.
Data vedrørende forbedring i glykæmiske parametre med orlistat er i øvrigt tilgængelige fra XENDOS-studiet og bør medtages i relevante afsnit.
- 2): Data for patienter med prædiabetes ved baseline, der bliver normoglykæmiske efter behandling med liraglutid 3,0 mg, er ikke inkluderet. Dette er vigtig information for behandlere af overvægtige og svært overvægtige patienter med prædiabetes. Data fremgår af produktresumet.
- 3): Med samme begrundelse som nævnt ovenfor bør også liraglutids indflydelse på brugen af konkomitant antidiabetika hos overvægtige patienter med type 2-diabetes nævnes.

Ændringsforslag:

- 1): Indsæt: *Blandt overvægtige og svært overvægtige patienter uden type 2 diabetes reducerede liraglutid 3,0 mg statistisk signifikant HbA1c i forhold til placebo efter 56 ugers behandling (placebokorrigeret difference i HbA1c -0,23% [-0,25; -0,21])* (Reference: Pi-Sunyer et al, N Engl J Med 2015;373:11-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892). *Blandt overvægtige og svært overvægtige patienter med type 2-diabetes reducerede liraglutid 3,0 mg statistisk signifikant HbA1c i forhold til placebo efter 56 ugers behandling (placebokorrigeret difference i HbA1c -0,9% [-1,1; -0,8])* (Reference: Davies et al, JAMA 2015;314(7):687-699. doi:10.1001/jama.2015.9676).

2): Tilføj: *Flere patienter med prædiabetes ved baseline fik efter 56 ugers behandling med liraglutid 3,0 mg vendt udviklingen for deres prædiabetes sammenlignet med patienter, der fik placebo (69,2% vs. 32,7%).* Reference: Produktresumé Saxenda®.

3): Indsæt: *Behandling med liraglutid 3,0 mg blandt overvægtige og svært overvægtige patienter med type 2-diabetes viste en signifikant reduktion i konkomitant brug af orale antidiabetika (OR 5.63 (3.62 to 8.76), p<.001).* (Davies et al. JAMA 2015;314(7):687-699).

- **Side 18 linje 4 til 6, Liraglutid, Øvrige outcomes**

Kommentarer:

1): O'Neil et al 2017 beskriver neuropsykiatriske bivirkninger ved behandling med liraglutid 3,0 mg udfra en pooled analyse af fase 2 og 3a SCALE studierne og finder, at der ikke er grund til bekymring for neuropsykiatriske bivirkninger ved behandling med liraglutid 3,0 mg. Reference: Diabetes Obes Metab. 2017 Nov;19(11):1529-1536. doi: 10.1111/dom.12963.

2): Davies et al 2017 beskriver liraglutids indflydelse på kardiovaskulære komplikationer og mortalitet på tværs af fase 2 og 3a SCALE studierne. Resultaterne er grundet populationen og mængden af patienter og kardiovaskulære hændelser ikke statistisk stærke, men peger i samme retning som LEADER-resultaterne. Konklusionen er, at liraglutid 3,0 mg ikke er associeret med øget kardiovaskulær risiko.

3): Det er forvirrende, at det er anført, at estimater for gastrointestinale bivirkninger, kvalme og diarre ikke er identificerbare i den udvalgte litteratur, da de er beskrevet i afsnittet 'Gastrointestinale bivirkninger' ovenfor.

4): Ophør med behandlingen har i det kliniske studieprogram ikke ført til hændelser relateret til somatiske eller psykologiske bivirkninger eller eksempelvis 'binge eating'. (bl.a. Pi-Sunyer et al; NEJM 2015;373;11-22). Kliniske parametre ved ophør efter 3 års behandling er beskrevet af le Roux et al 2017 og må konkluderes at være som forventet udfra et klinisk synspunkt (le Roux et al, Lancet 2017; 389: 1399-409).

Ændringsforslag:

1-4): Slet '*psykologiske bivirkninger, kardiovaskulære komplikationer og mortalitet, diarre, kvalme og gastrointestinale bivirkninger eller ophør med behandlingen (jf. dog bivirkningsrelateret ophør)*' fra sætningen linje 3 til 6.

2): Tilføj desuden: *Kardiovaskulære komplikationer og mortalitet er analyseret post-hoc for 5 randomiserede fase 2 og 3a studier, hvori det konkluderes at liraglutid 3,0 mg ikke er associeret med øget kardiovaskulær risiko.* Reference: Davies et al, Diabetes Obes Metab 2017;1-6. DOI: 10.1111/dom.13125.

4): Tilføj desuden: *Ophør af op til 160 ugers behandling med liraglutid 3,0 mg, har i det kliniske forsøgs program, efter 12 uger opfølgning, ikke ført til hændelser relateret til somatiske eller psykologiske bivirkninger.* Referencer bl.a.: Pi-Sunyer et al; NEJM 2015;373;11-22 DOI: 10.1056/NEJMoa1411892 og le Roux et al, Lancet 2017; 389: 1399-409 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.

- **Side 18 linje 7, Liraglutid, Øvrige outcomes**

Kommentar: Slåfejl; ...så kaldte LEADER-studie, som vurderede liragultid i doseringen 1,8 mg i 9.340 patienter med type...

Ændringsforslag: Ret

- **Side 18 linje 18, Liraglutid, Relevante patientværdier og patientpræferencer**

Kommentar: Det er som nævnt relevant for behandlere at få kendskab til, om behandlingen med et givent lægemiddel øger patientens livskvalitet. Der er publiceret livskvalitetsdata for behandling med liraglutid 3,0 mg vs. placebo. Disse data viser, at liraglutid 3,0 mg sammenlignet med placebo giver forbedringer i

livskvaliteten hos patienter med svær overvægt eller overvægt og komorbiditeter (Kolotkin et al, Clin Obes 2016 Aug;6(4):233-42. doi: 10.1111/cob.12146). Denne type data bør også tilføjes for de andre relevante præparater i baggrundsnotatet.

Ændringsforslag: Tilføj: *Flere patienter i 56-ugers behandling med liraglutid 3,0 mg oplevede betydningsfulde forbedringer i livskvaliteten sammenlignet med placebo, både målt ved brug af overvægtsrelaterede Impact of Weight on Quality of Life-Lite spørgeskema og den generelle Short-Form 36.* Reference: Kolotkin et al, Clin Obes 2016 Aug;6(4):233-42. doi: 10.1111/cob.12146.

- **Side 18 linje 19**

Kommentar: Det er problematisk, at der i en sidebemærkning påpeges, at det vil kunne påvirke adhærens, at liraglutid 3,0 mg er en subkutan injektionsbehandling, da der ikke er evidens herfor. Da alt andet i baggrundsnotatet er baseret på evidens, bør denne sætning slettes.

Ændringsforslag: Slet sætningen

- **Side 18 linje 20 til 37**

Kommentar:

1): Kun data for 1-års behandling er medtaget i sammenfatningen. Der foreligger som tidligere nævnt 3-årsdata, der er relevant at have med her.

2): Der findes data for op til 3 år med liraglutid 3,0 mg og op til 5 år med liraglutid 1,8 mg (LEADER-studiet). Der hersker således ikke usikkerhed om effekten på lang sigt.

3): Risikoreduktionen af kardiovaskulære komplikationer og mortalitet er velbeskrevet som tidligere nævnt.

4): Der bør tilføjes i sammenfatningen, at behandlingen skal seponeres såfremt der ikke opnås et vægttab på mindst 5 % efter 12 ugers behandling med 3,0 mg liraglutid dagligt.

5): Prædiabetes mangler i opremsningen af komorbiditeter i linje 32 og 33 jf. produktresumeeet for Saxenda®.

6): Det er problematisk, at specialistgruppen vurderer, at der hersker usikkerhed om at liraglutidbehandling er mere gavnlig end skadelig for de fleste patienter. Behandling med liraglutid er dokumenteret effektiv (klinisk signifikant) som supplement til livsstilsinterventioner hos patienter der lider af overvægt med komplikationer eller svær overvægt vs. placebo i alle de kliniske studier. Betragter man udelukkende patienter, der lever op til kravet om mindst 5% vægtreduktion efter 12 uger i fuld dosering, er behandlingen i særdeleshed gavnlig.

Bivirkningsprofilen for liraglutid er veldokumenteret og bygger på stort patientmateriale med flere års opfølgning.

Ovenstående pointer understreges af, at det, som tidligere nævnt, er veldokumenteret, at patienter i liraglutidbehandling oplever en signifikant forbedring af deres livskvalitet i forhold til placebobehandlede.

Ændringsforslag:

1): Tilføj 36 måneder, så sætning lyder: *Tolv og 36 måneders behandling med liraglutid medfører et klinisk betydende vægttab og for prædiabetikere vil udviklingen af type 2-diabetes kunne forsinkes.* Reference: Produktresumee for Saxenda® samt le Roux et al, Lancet 2017; 389: 1399–409 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.

2-3): Sætningen på linje 22 til 24 bør ændres til: *Effekt efter evt. behandlingsophør er usikker.* Således slettes: 'længere sigt, og også... ..imidlertid... ..'; det samme gælder risikoreduktionen ift. øvrige kardiovaskulære komplikationer og ultimativt mortalitet.'

4): Tilføj: *Liraglutid bør seponeres efter 12 ugers behandling med en dosis på 3,0 mg/dag, hvis patienten ikke har tabt mindst 5 % af den initiale legemsvægt.*

- 5): Tilføj i linje 32 *prædiabetes* til listen af komorbiditeter.
6): Det foreslås at specialistgruppen revurderer deres anbefaling ud fra evidensen præsenteret ovenfor og at sætningen linje 30 til 31 revideres.

- **Side 19 linje 1, Tekstboksen**

Kommentar: Prædiabetes mangler i opremsningen af komorbiditeter i kommentaren jf. produktresumet for Saxenda®.

Ændringsforslag: Tilføj *prædiabetes* til listen af komorbiditeter.

Novo Nordisk ser frem til at se det reviderede baggrundsnotat og vil meget gerne bidrage yderligere, såfremt det er muligt.

Med venlig hilsen

 2018.02.12
Kasper Nørremark
Medical Advisor Biopharm & Obesity

Novo Nordisk Scandinavia AB
Region Danmark
Ørestads Boulevard 108
DK-2300 København S
Denmark
+45 4588 0800 (phone)
+45 2310 9982 (mobile)
KPNM@NovoNordisk.com

Indsætter for Rationel Farmakoterapi
Sundhedsstyrelsen

Opgang B
Telefon 38 66 50 00
Direkte 38 66 60 56
Web regionh@regionh.dk

Journal-nr.: 18001933
Ref.: CPED0329

Dato: 5. februar 2018

Høringssvar fra Region Hovedstaden

Region Hovedstaden modtog den 12. januar 2018 høring over udkast til baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af fedme og overvægt til Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) fra Sundhedsstyrelsen.

Region Hovedstaden takker for muligheden for at afgive høringssvar. I forbindelse med høringen er der indhentet bidrag fra Klinisk Farmakologisk Afdeling.

Region Hovedstaden bemærker, at de fire beskrevne lægemidler i NRL for farmakologisk behandling af fedme og overvægt bevirker beskedent/moderat vægttab (ca. 3 – 6 kg; NNT ca. 3 - 5 for angivne mindste relevante vægtreduktion på > 5 %). Dette skal sammenholdes med, at en sådan behandling formentlig vil være langvarig, hvis et farmakologisk betinget vægttab skal vedvare over tid, samt at lægemidlerne har betydelige bivirkninger. På den baggrund er Region Hovedstaden enig i, at ingen af lægemidlerne skal rekommanderes uden forbehold.

Ligeledes tilslutter Region Hovedstaden sig vurderingen af ikke at rekommandere amfepramon grundet de på side 6 anførte bekymringer om bivirkninger, herunder afhængighed.

Region Hovedstaden bemærker, at det er anført som et kriterium for udarbejdelse af NRL, at der ikke gives anbefalinger om prioriteret valg mellem forskellige lægemiddelgrupper (og sammenligning af effekt), ligesom der ikke tages stilling til pris eller tilskudsstatus. Med dette in mente mener Region Hovedstaden, at det er begrænset, i hvilken grad baggrundsnotatet yder beslutningsstøtte til de praktiserende læger. I den forbindelse bemærker Region Hovedstaden, at regionens lægemiddelkomite arbejder med rekommandation af lægemidler for primært hospitalerne, men med overlap til praksissektoren, og at dette overordnet sker ud fra kriterierne effekt, bivirkninger og samlet pris i sektorerne.

Med venlig hilsen

Charlotte Pedersen

Konsulent

Enhed for Kvalitet og Patientsikkerhed

Til Sundhedsstyrelsen

**Region Sjællands høringssvar vedrørende Den Nationale
Rekommandationsliste - Farmakologisk behandling af fedme
og overvægt**

Region Sjælland har med interesse læst Sundhedsstyrelsens Nationale Rekommandationsliste vedr. den farmakologiske behandling af fedme og overvægt, og Regionen er enig i behovet for en national rekommandationsliste på dette område.

Generelt for alle nationale rekommandationslister er det et ønske, at der udarbejdes en PIXI-udgave på 1-2 sider indeholdende en sammenfatning af rekommandationerne. Dette vil lette den efterfølgende implementering i praksis.

Region Sjælland bemærker følgende ved denne rekommandationsliste:

- Under afgrænsning af patientgruppen (s. 3) er en af de angivne forudsætninger for at påbegynde farmakologisk behandling af fedme eller overvægt, at andre mulige årsager til overvægt skal udelukkes og/eller behandles. Her ville det være oplagt at angive eksempler på, hvad andre mulige årsager kunne være.
- For lægemidlet amfepramon præsenteres en signifikant forskel på vægttab efter <6 måneder. Da den anbefalede behandlingsvarighed er 4-6 uger som angivet, ville det være relevant at angive, hvor længe patienterne er blevet behandlet med lægemidlet, evt. som et interval.
- Generelt ville en vurdering af den kliniske relevans for de observerede forskelle i outcomes gøre det lettere at læse rekommandationslisten. Det gælder både vurdering af den kliniske relevans for forskelle i udvikling/forværring af diabetes, bivirkninger mm.

Med venlig hilsen
Majda Attauabi
Regional Lægemiddelkonsulent, cand.pharm.

Dato: 9. februar 2018

Brevid: 3491366

Kvalitet og Udvikling

Alléen 15
4180 Sorø

Tlf.: 70 15 50 00
Dir.tlf. 93 57 00 49

Kvalitetudvikling@regionsjaelland.dk
majat@regionsjaelland.dk

www.regionsjaelland.dk