



## 32ο Συνέδριο Κλινικής Καρδιολογίας 5η Συνεδρία: ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ, ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

### Νεώτερα εγκεκριμένα φάρμακα στην Ευρώπη για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

**Ευθ. Καπάντας**



ORTHO ΒΙΟΤΙΚΗ  
Prevention & Antidote

Διευθυντής  
Τμήμα: Διαβήτη-Παχυσαρκίας-Μεταβολισμού  
Ιδιωτικό Θεραπευτήριο Metropolitan  
& Ορθοβιοτική Ιατρική



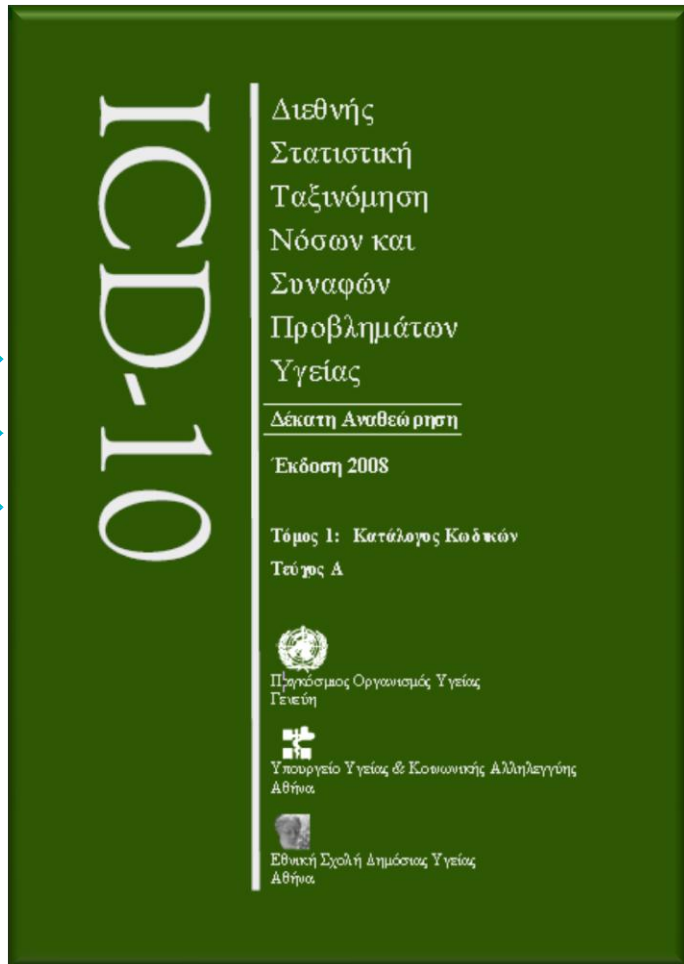
## Ορισμός της παχυσαρκίας

### Παχυσαρκία ορίζεται:

ως η νόσος του ενεργειακού μεταβολισμού, στην οποία υπάρχει παθολογικά αυξημένη συσσώρευση λίπους στο ανθρώπινο σώμα, σε σημείο ώστε να αποτελεί κίνδυνο για την υγεία.



# Διεθνής Στατιστική Ταξινόμηση Νόσων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (ICD-10)



## Παχυσαρκία και άλλες καταστάσεις υπερσιτισμού (E65 - E68)

**E65** Εντοπισμένη παχυσαρκία  
Τοπική συσσώρευση λίπους

**E66** Παχυσαρκία  
*Εξαιρούνται:* λιπογεννητική δυστροφία (E23.6)  
λιπομάτωση

- ΜΚΑ (E88.2)
- επώδυνη [του Dercum] (E88.2)
- σύνδρομο Prader-Willi (Q87.1)

**E66.0** Παχυσαρκία από αυξημένη πρόσληψη θερμίδων

**E66.1** Φαρμακευτικής αιτιολογίας παχυσαρκία

Χρησιμοποιήστε πρόσθετους κωδικούς εξωγενών αιτιολογικών παραγόντων (Κεφάλαιο XX), εάν είναι επιθυμητό, για να προσδιορίσετε το φάρμακο.

**E66.2** Υπερβολική παχυσαρκία με κυψελιδικό υποαερισμό  
Σύνδρομο Pickwick

**E66.8** Άλλες μορφές παχυσαρκίας  
Νοσογόνος παχυσαρκία

**E66.9** Παχυσαρκία, μη καθορισμένη  
Απλή παχυσαρκία ΜΚΑ



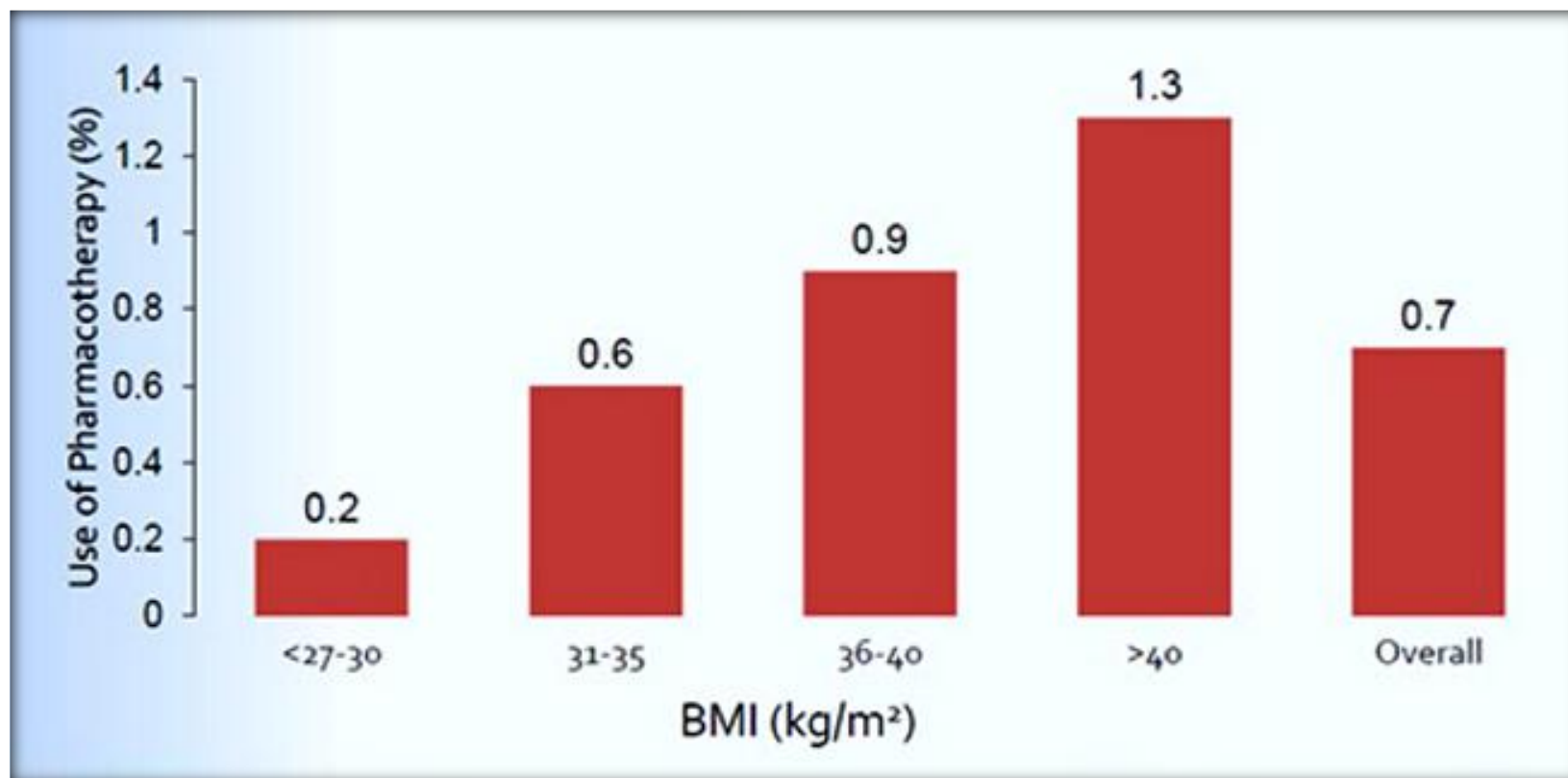
# Η πυραμίδα της θεραπευτικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας



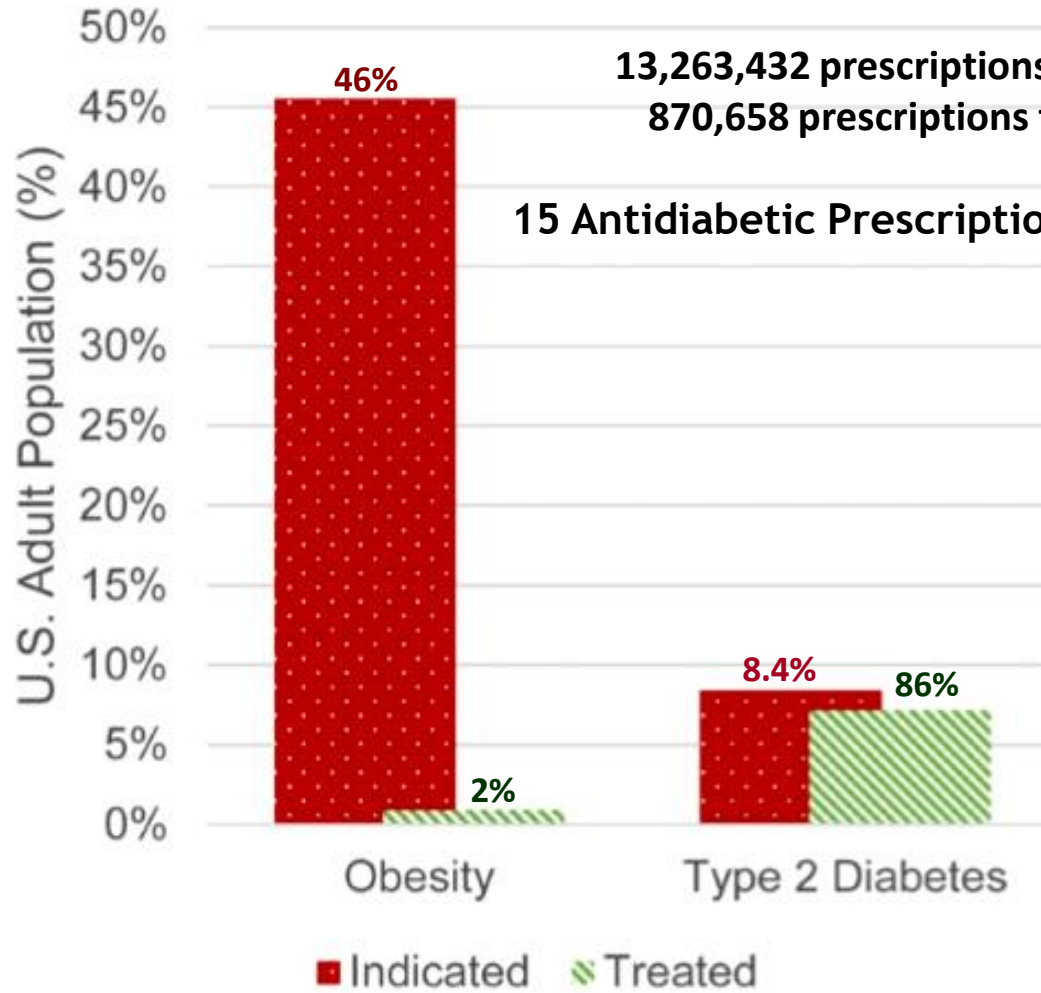
## Οδηγός επιλογής θεραπευτικής μεθόδου στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

<u>Αντιμετώπιση</u>	<u>Κατηγορία ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</u>				
	<u>25-26.9</u>	<u>27-29.9</u>	<u>30-34.9</u>	<u>35-39.9</u>	<u>&gt; 40</u>
Δίαιτα, άσκηση, τροποποίηση συμπεριφοράς	+	+	+	+	+
Φαρμακευτική αγωγή		Με συνοδά νοσήματα	+	+	+
Χειρουργική				Με συνοδά νοσήματα	+

**Ελάχιστα υπέρβαρα & παχύσαρκα άτομα, ενώ έχουν απόλυτη ένδειξη, λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή απώλειας βάρους**



## Ελάχιστα παχύσαρκα άτομα λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, ενώ λαμβάνουν σχεδόν όλοι οι τύπου 2 διαβητικοί



13,263,432 prescriptions for antidiabetic medications  
870,658 prescriptions for antiobesity medications

15 Antidiabetic Prescriptions for Every Antiobesity One





## Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας - Σήμερα



Ελλάδα εγκεκριμένα:  
Orlistat (Xenical®)



FDA εγκεκριμένα:  
Orlistat (Xenical®)  
Phentermine (Adipex P, Phen375, PhenObestin 37.5 ...)  
Phentermine/topiramate (Qsymia®)  
Lorcaserin (Belviq®)  
Bupropion/naltrexone (Contrave®)  
Liraglutide (Saxenda®)



EMA εγκεκριμένα:  
Orlistat (Xenical®)  
Bupropion/naltrexone (*Mysimba*®)  
Liraglutide (Saxenda®)  
~~Phentermine (Adipex P, Phen375, PhenObestin 37.5 ...)~~  
~~Phentermine/topiramate (Qsymia®)~~  
~~Lorcaserin (Belviq®)~~





## FDA 2007: Οδηγίες στη βιομηχανία ανάπτυξης προϊόντων για τη διαχείριση του σωματικού βάρους

### Φάση 3 κλινικών μελετών

**Σχεδιασμός:** Άτομα με ΔΜΣ από 27 έως και  $>40 \text{ kg/m}^2$   
3000 σε διαφορετικές δοσολογίες & 1500 σε placebo  
Για τουλάχιστον 1 χρόνο

### **Τελικά σημεία αποτελεσματικότητας:**

#### **Πρωτεύοντα**

Η διαφορά στη μέση % απώλεια του αρχικού σωματικού βάρους της ομάδας του φαρμάκου έναντι του placebo (τουλάχιστον 5% & στατιστικά σημαντική)

Το ποσοστό των ατόμων που έχασαν τουλάχιστον το 5% του αρχικού σωματικού βάρους με το φάρμακο έναντι του placebo (τουλάχιστον 35%, περίπου 2πλάσιο του placebo & στατιστικά σημαντικό)

#### **Δευτερεύοντα**

Αρτηριακή πίεση και σφύξεις  
Γλυκόζη & ινσουλίνη νηστείας  
HbA1c σε ΣΔτ2  
Περίμετρος μέσης



# Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας στην Ευρώπη σήμερα – Bupropion/Naltrexone (Mysimba®)



EMA εγκεκριμένα:

Orlistat (Xenical®)

**Bupropion/Naltrexone (Mysimba®)**

Liraglutide (Saxenda™)

## 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: A08AA Centrally acting antiobesity products,  
ATC code: A08AA62 bupropion and naltrexone.



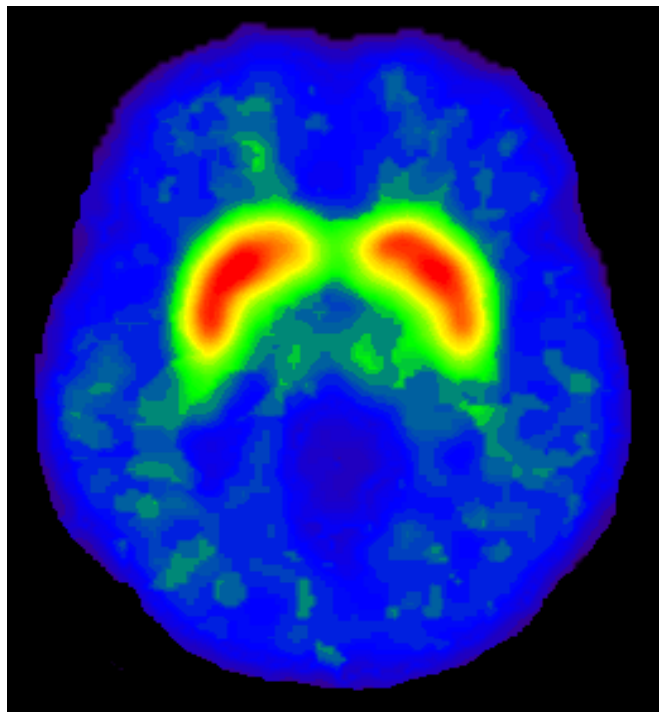
### Mechanism of action and pharmacodynamic effects

The exact neurochemical appetite suppressant effects of naltrexone / bupropion are not fully understood. The medicinal product has two components: naltrexone, a mu-opioid antagonist, and bupropion, a weak inhibitor of neuronal dopamine and norepinephrine reuptake. These components affect two principal areas of the brain, specifically the arcuate nucleus of the hypothalamus and the mesolimbic dopaminergic reward system.

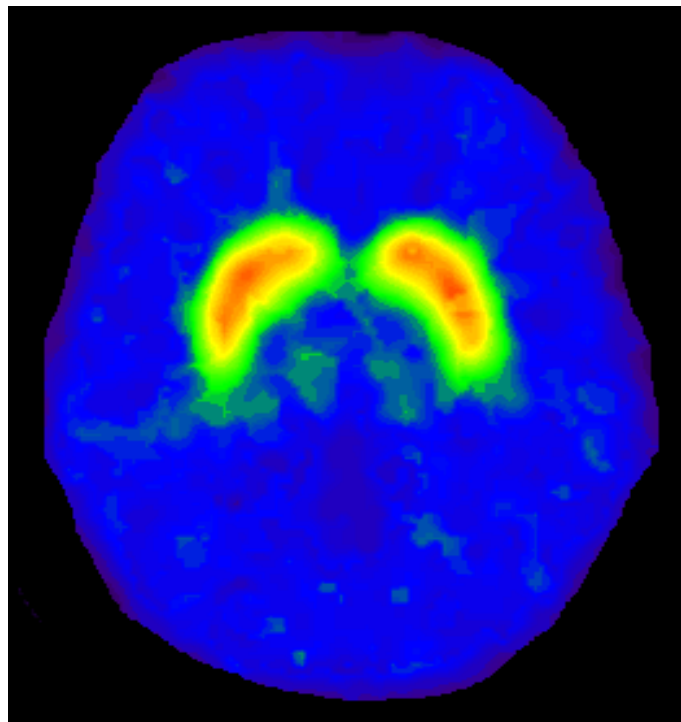


## Οι D2 ντοπαμινεργικοί υποδοχείς είναι μειωμένοι στην παχυσαρκία

[<sup>11</sup>C]raclopride

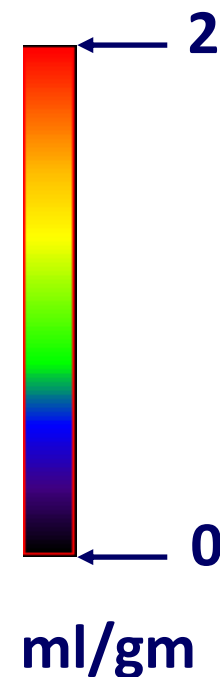


Ομάδα ελέγχου  
2.99 (Sd 0.41)

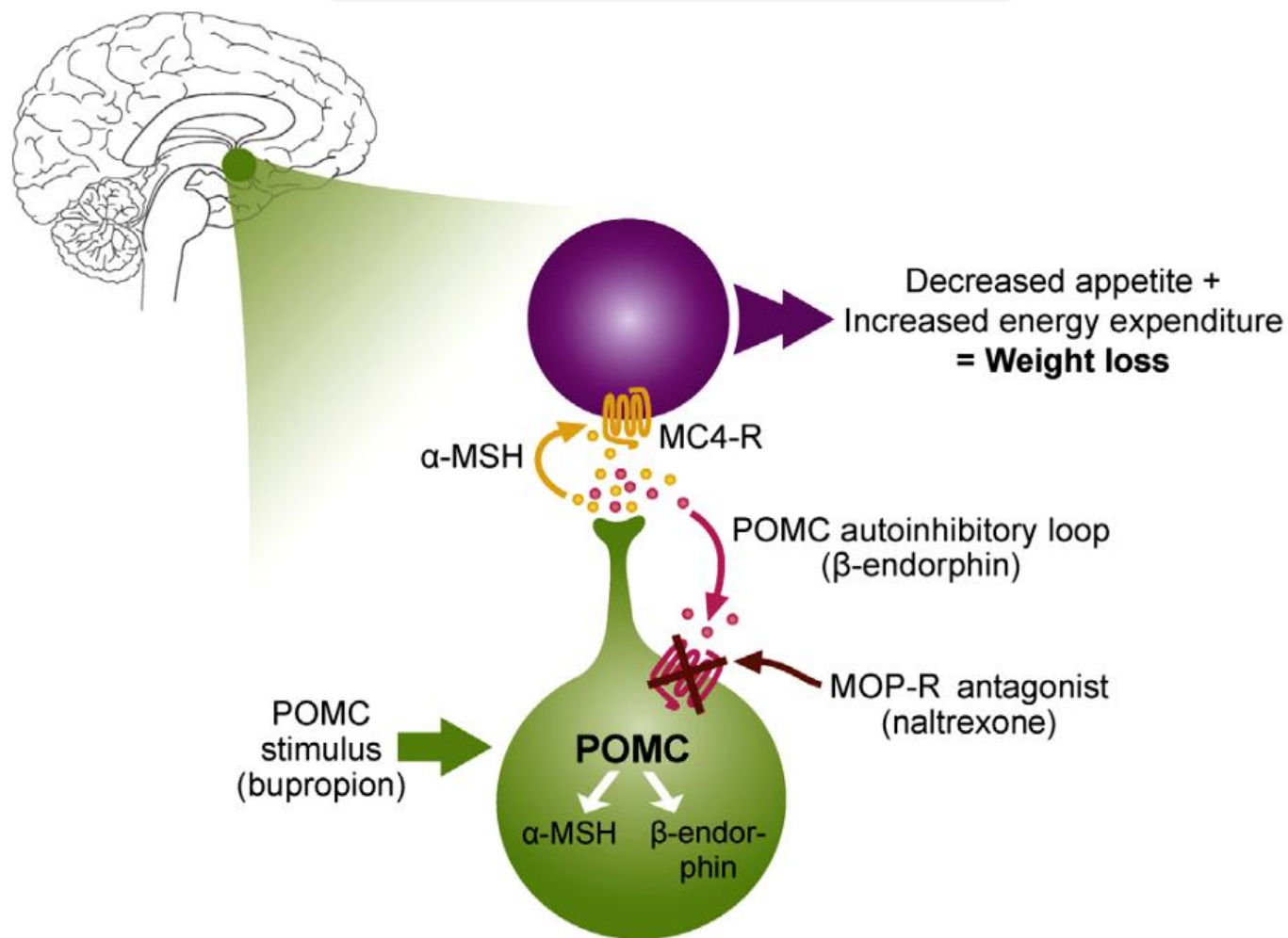


Παχύσαρκα άτομα  
2.47 (Sd 0.36)

$p < 0.008$

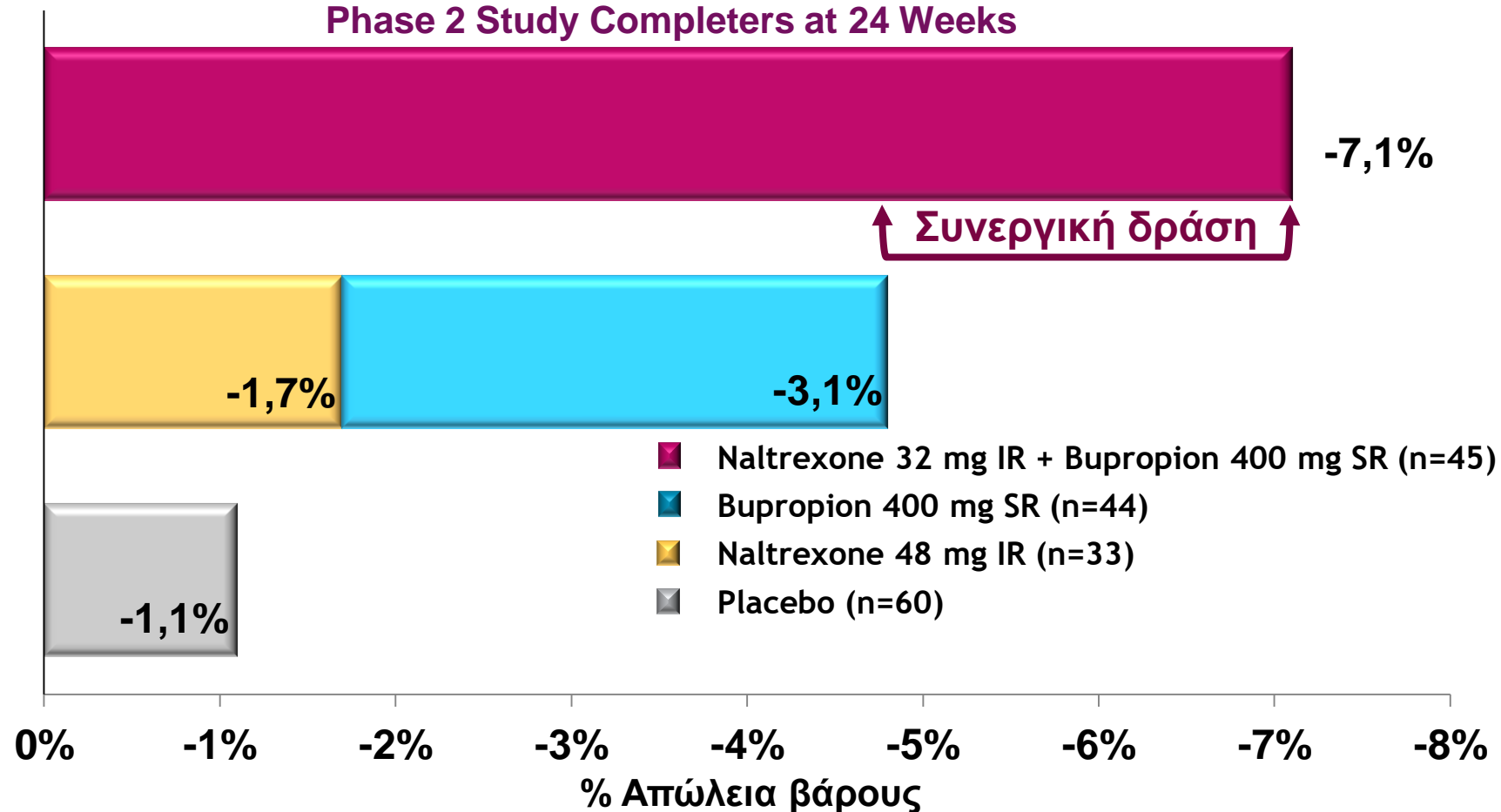


## Μηχανισμός υποθαλαμικής συνεργικής δράσης Naltrexone & Bupropion

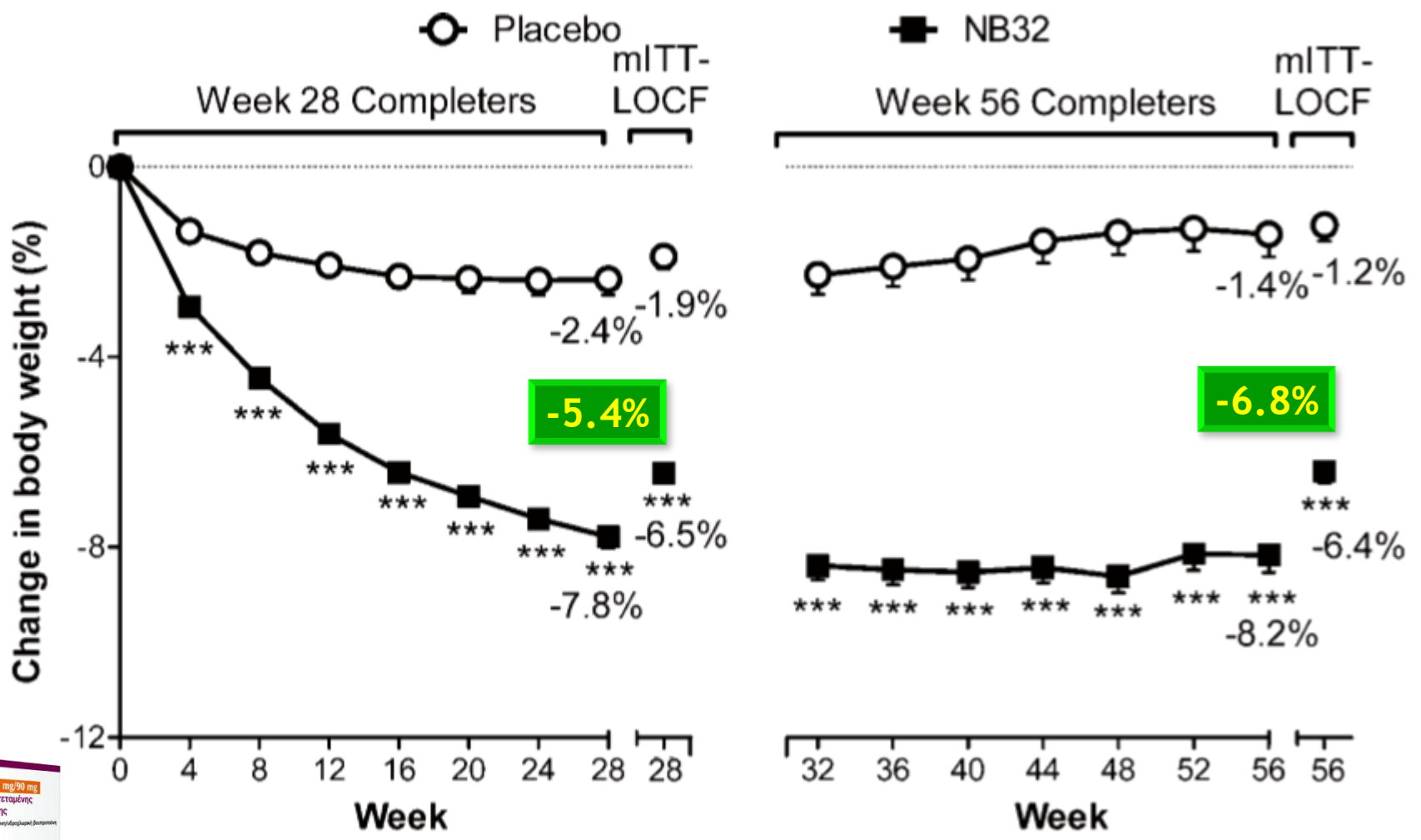


## Ο συνδυασμός Naltrexone+Bupropion επιτυγχάνει μεγαλύτερη απώλεια βάρους, από τα επιμέρους συστατικά

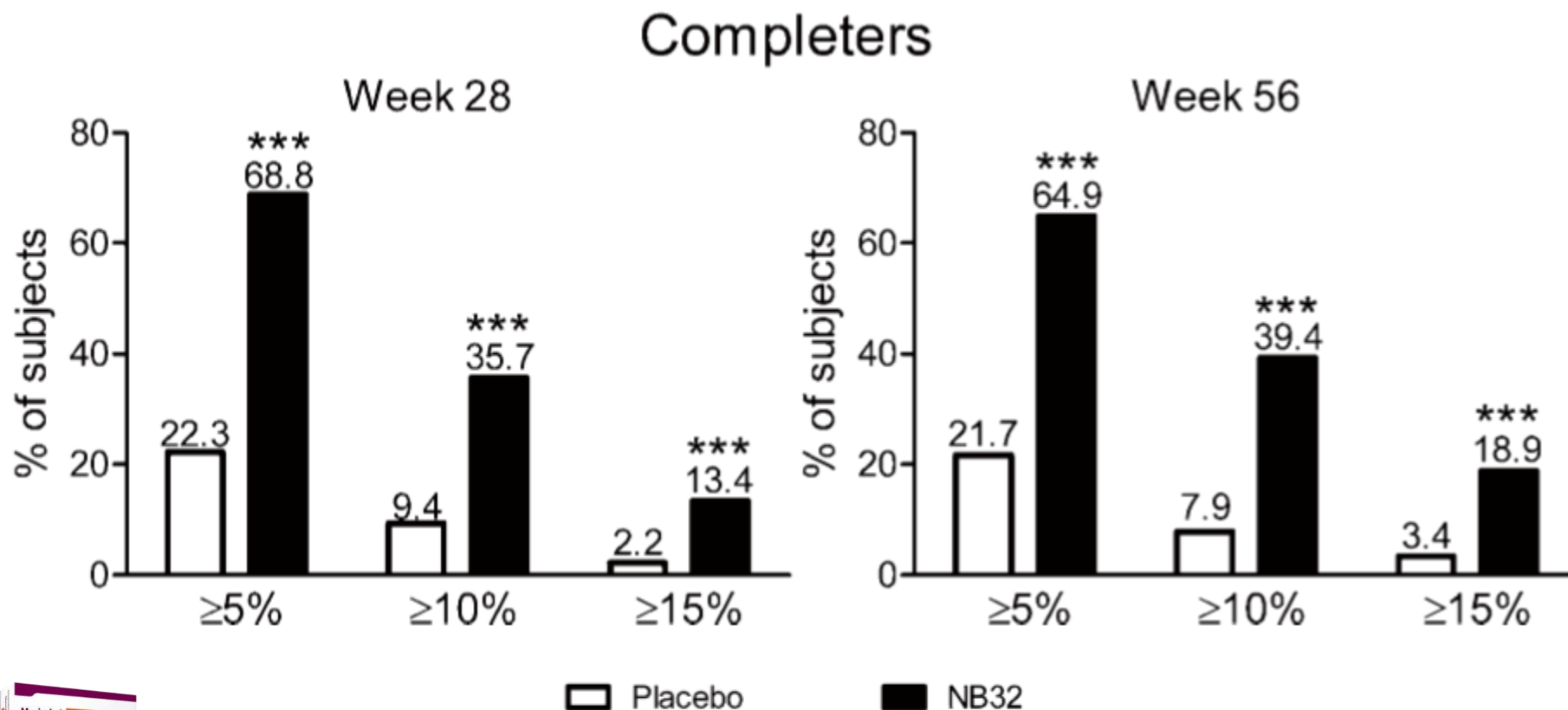
Phase 2 Study Completers at 24 Weeks



# Η επίδραση του συνδυασμού NaltrexoneSR/BupropionSR (Mysimba 32/360 mg) στην απώλεια βάρους (COR-II Study)



## Μεγάλο ποσοστό ατόμων που έλαβε το συνδυασμό NaltrexoneSR/ΒupropionSR (Mysimba 32/360 mg) πέτυχε σημαντική απώλεια βάρους (COR-II Study)





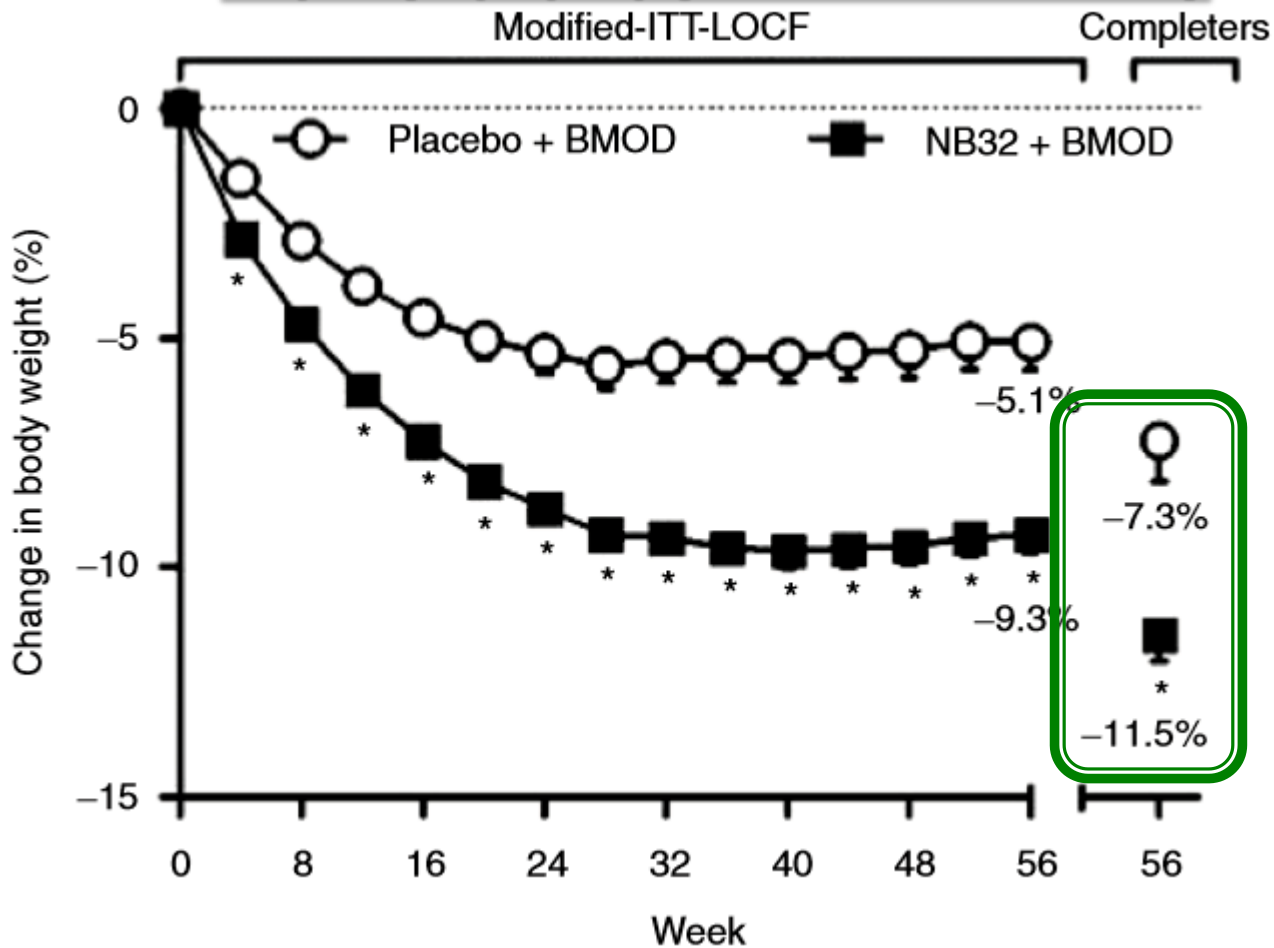
## Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών όσων έλαβαν συνδυασμό NaltrexoneSR/BupropionSR (Mysimba 32/360 mg) ή placebo

	Placebo N = 492	NB N = 992
Participants (%) reporting any adverse event	75.2	85.9
Nausea	6.9	29.2*
Constipation	7.1	19.1*
Headache	8.7	17.5*
Insomnia	6.7	9.8
Dry mouth	2.6	9.1*
Upper respiratory tract infection	11.2	8.7
Vomiting	2.0	8.5*
Nasopharyngitis	8.1	8.3
Participants (%) reporting any adverse event leading to discontinuation	13.8	24.3*
Nausea	0.2	6.0*
Headache	0.8	2.6*
Bronchitis	5.1	1.4*
Participants (%) reporting any psychiatric	15.2	20.7*

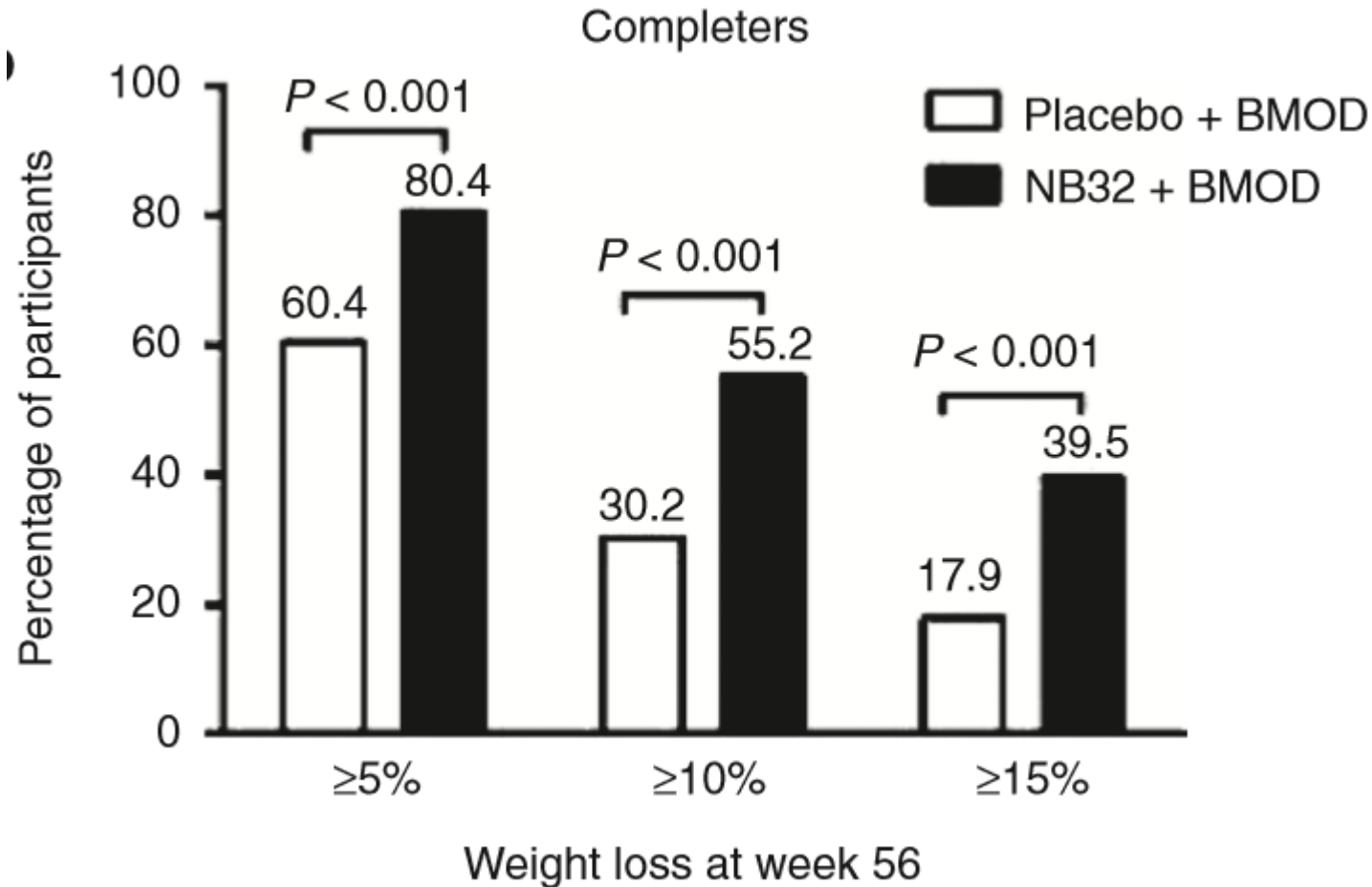
\* p &lt; 0.05



# Η επίδραση στην απώλεια βάρους του συνδυασμού NaltrexoneSR/ΒupropionSR (Mysimba 32/360 mg) ως συμπληρωματική αγωγή σε εντατική τροποποίηση συμπεριφοράς (COR-BMOD Trial)



# Μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων με συμπληρωματική αγωγή το συνδυασμό NaltrexoneSR/BupropionSR (Mysimba 32/360mg) σε εντατική τροποποίηση συμπεριφοράς, πέτυχε σημαντική απώλεια βάρους (COR-BMOD Trial)



## Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας στην Ευρώπη σήμερα – Liraglutide (Saxenda®)



ΕΜΑ εγκεκριμένα:

Orlistat (Xenical®)

Bupropion/naltrexone (Mysimba®)

**Liraglutide (Saxenda®)**



Liraglutide is an acylated human Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) analogue with 97% amino acid sequence homology to endogenous human GLP-1. Liraglutide binds to and activates the GLP-1 receptor (GLP-1R).

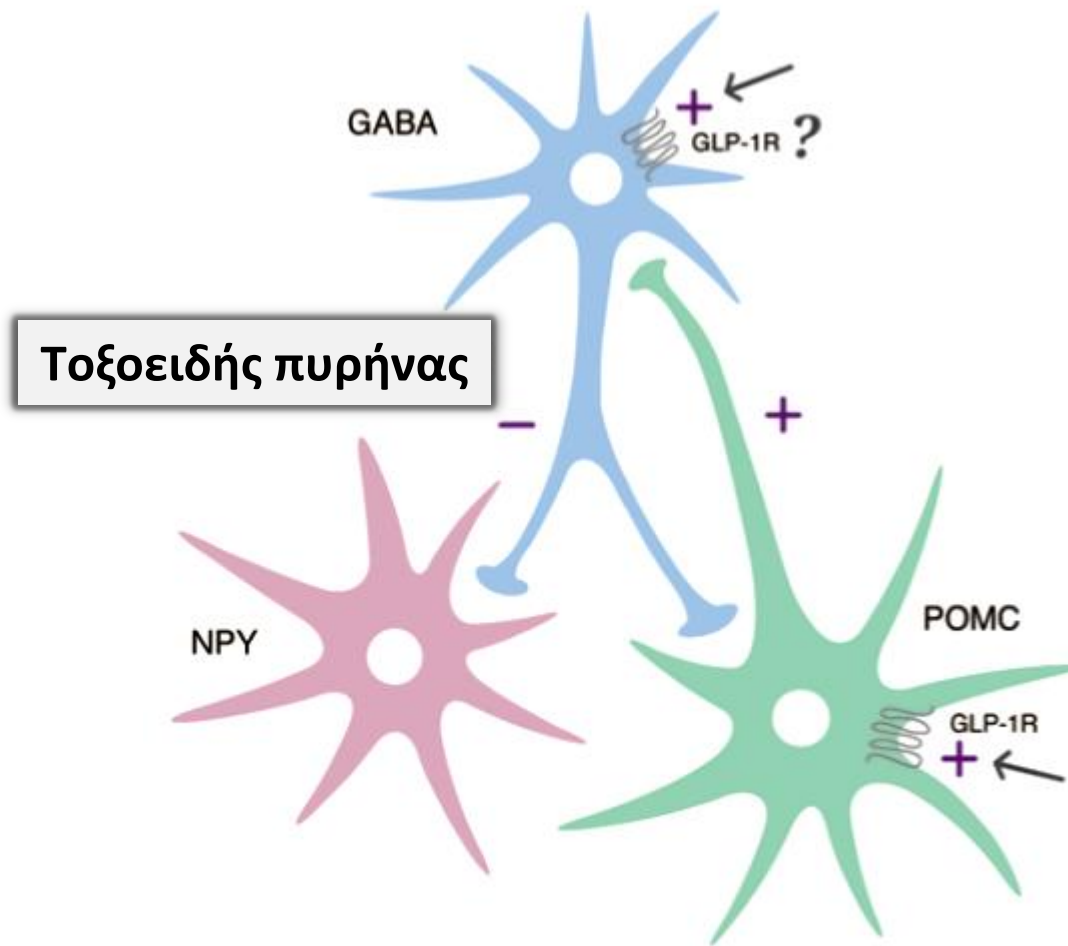
### Pharmacodynamic effects

Liraglutide lowers body weight in humans mainly through loss of fat mass with relative reductions in visceral fat being greater than for subcutaneous fat loss. Liraglutide regulates appetite by increasing feelings of fullness and satiety, while lowering feelings of hunger and prospective food consumption, thereby leading to reduced food intake. Liraglutide does not increase energy expenditure compared to placebo.

Liraglutide stimulates insulin secretion and lowers glucagon secretion in a glucose-dependent manner which results in a lowering of fasting and post-prandial glucose. The glucose lowering effect is more pronounced in patients with pre-diabetes and diabetes compared to patients with normoglycaemia. Clinical trials suggest that liraglutide improves and sustains beta-cell function, according to HOMA-B, and the proinsulin-to-insulin ratio.

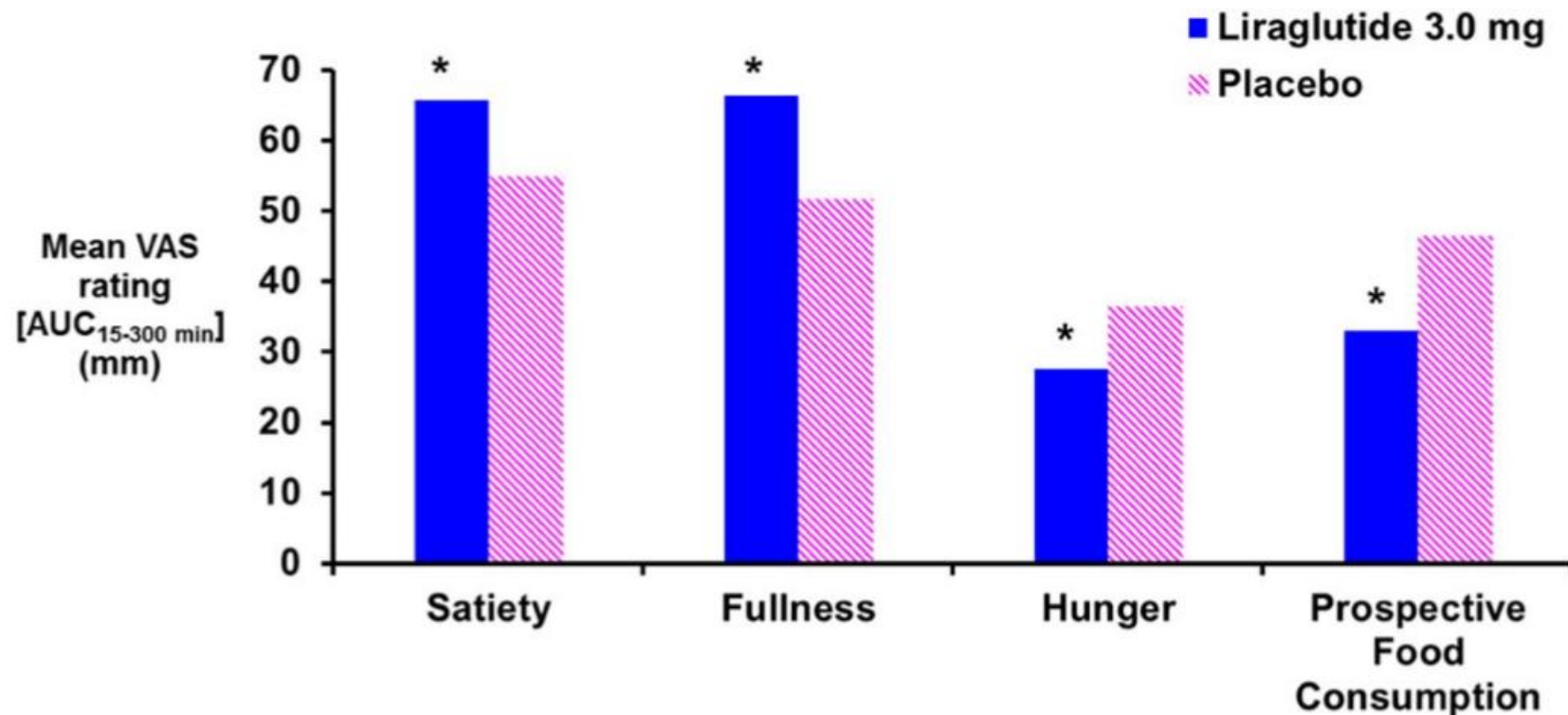


# Προτεινόμενη κεντρική νευρωνική δράση της Liraglutide στην μειωμένη λήψη τροφής





## Η επίδραση της Liraglutide στον κορεσμό, στο αίσθημα πληρότητας, στην πείνα & στην προσδοκώμενη λήψη τροφής

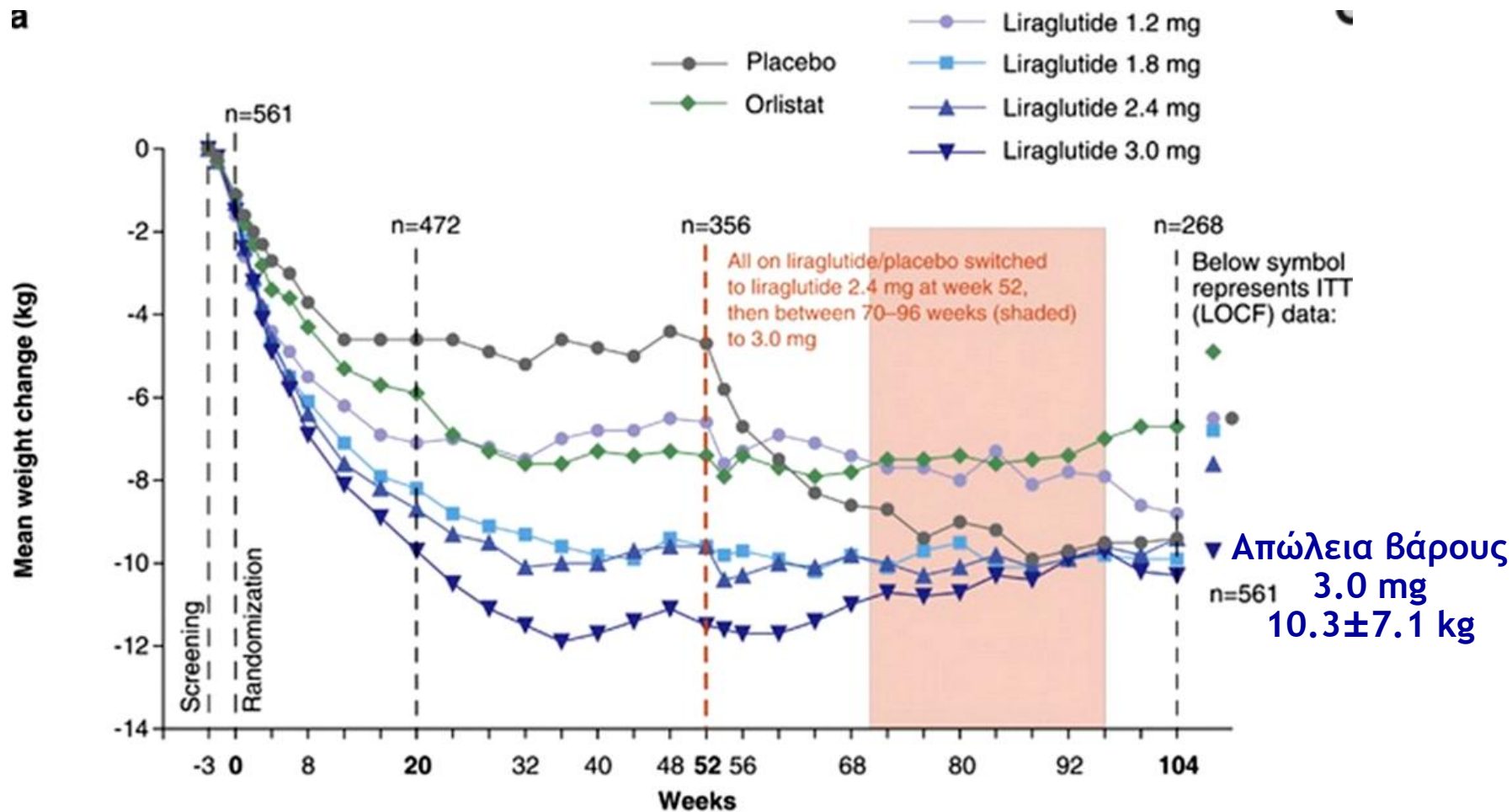


\* $p < 0.05$  vs. placebo. Data are estimated means. Number of patients = 30.

AUC: area under the curve. VAS: visual analog scale.

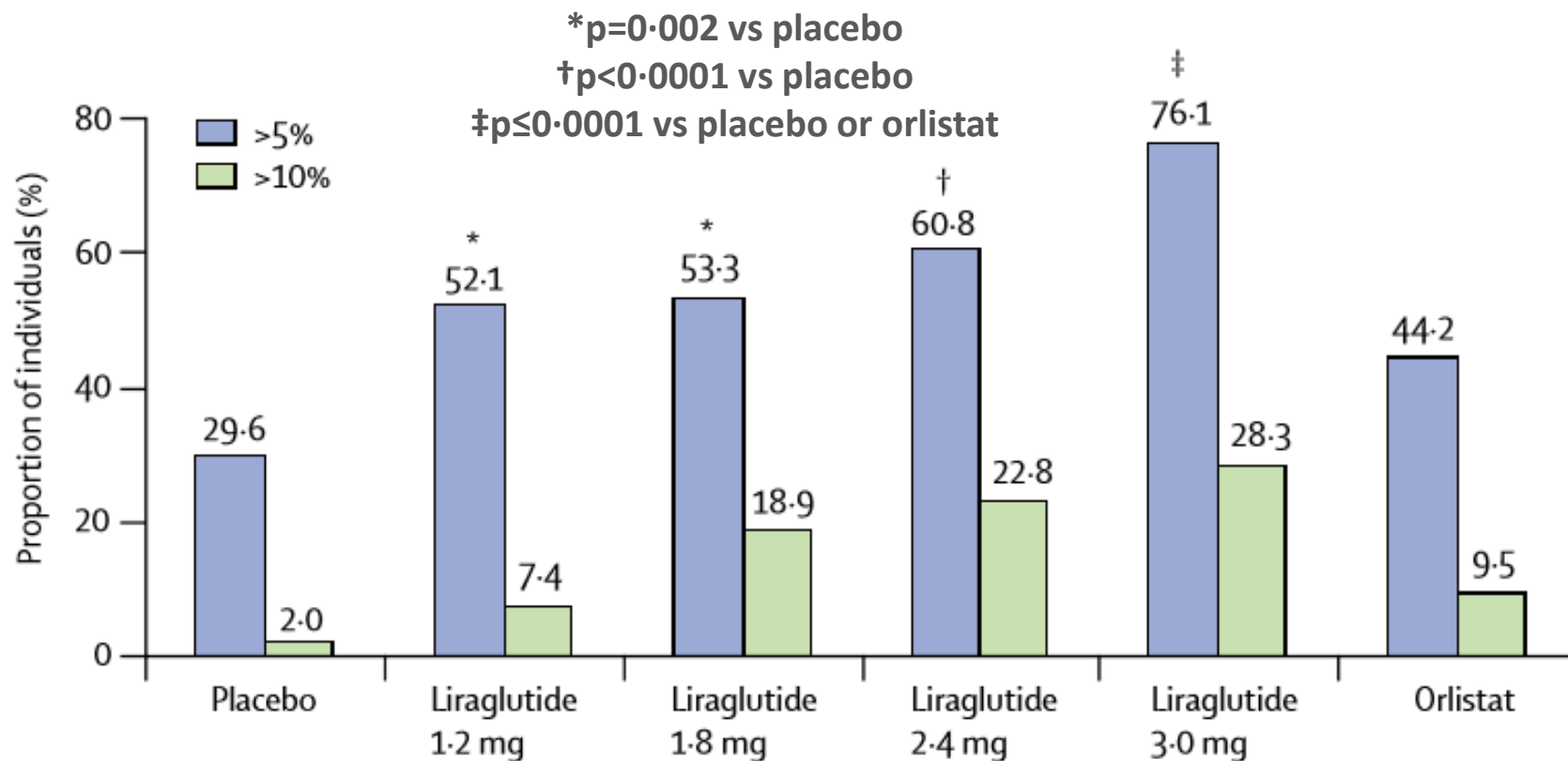
	Overview	N	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Duration
<b>Phase 1</b>	Clinical pharmacology			
<b>Trial 3630</b>	Obese Liraglutide 3.0 mg, 1.8 mg, placebo	49	30 - 40	5 weeks

# Η δραστηριότητα της Liraglutide (Saxenda® 3 mg) στην απώλεια βάρους





## Σημαντικά μεγάλο ποσοστό ατόμων που έλαβε Liraglutide πέτυχε απώλεια βάρους >5% & >10% του αρχικού



## Ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών όσων έλαβαν Liraglutide (Saxenda 3 mg) ή placebo

	Placebo (n=98)	Liraglutide			
		1.2 mg (n=95)	1.8 mg (n=90)	2.4 mg (n=93)	3.0 mg (n=93)
Gastrointestinal disorders	30 (30.6%), 46	51 (53.7%), 90	54 (60.0%), 100	62 (66.7%), 133	66 (71.0%), 137
Constipation	12 (12.2%), 13	14 (14.7%), 17	10 (11.1%), 10	16 (17.2%), 17	13 (14.0%), 13
Diarrhoea	7 (7.1%), 7	8 (8.4%), 12	9 (10.0%), 12	12 (12.9%), 12	12 (12.9%), 13
Nausea	5 (5.1%), 5	23 (24.2%), 26	28 (31.1%), 29	34 (36.6%), 43	44 (47.3%), 57
Vomiting	2 (2.0%), 2	4 (4.2%), 5	8 (8.9%), 12	13 (14.0%), 16	11 (11.8%), 13
General disorders and administration-site conditions	11 (11.2%), 11	16 (16.8%), 18	16 (17.8%), 16	15 (16.1%), 17	24 (25.8%), 30
Fatigue	2 (2.0%), 2	3 (3.2%), 3	5 (5.6%), 5	5 (5.4%), 5	10 (10.8%), 10
Infections and infestations	41 (41.8%), 62	37 (38.9%), 42	42 (46.7%), 59	36 (38.7%), 53	40 (43.0%), 53
Gastroenteritis	3 (3.1%), 3	4 (4.2%), 4	11 (12.2%), 17	6 (6.5%), 6	7 (7.5%), 8
Nasopharyngitis	15 (15.3%), 19	11 (11.6%), 11	10 (11.1%), 11	17 (18.3%), 21	9 (9.7%), 10
Injury, poisoning, and procedural complications	8 (8.2%), 8	6 (6.3%), 6	9 (10.0%), 10	6 (6.5%), 7	6 (6.5%), 6
Metabolism and nutrition disorders	11 (11.2%), 11	8 (8.4%), 8	6 (6.7%), 8	8 (8.6%), 8	11 (11.8%), 11
Musculoskeletal and connective-tissue disorders	21 (21.4%), 27	11 (11.6%), 12	17 (18.9%), 23	15 (16.1%), 17	12 (12.9%), 13
Nervous system disorders	21 (21.4%), 25	16 (16.8%), 19	15 (16.7%), 22	21 (22.6%), 25	19 (20.4%), 22
Headache	12 (12.2%), 14	11 (11.6%), 13	7 (7.8%), 10	14 (15.1%), 17	12 (12.9%), 12
Skin and subcutaneous-tissue disorders	5 (5.1%), 6	5 (5.3%), 5	9 (10.0%), 11	7 (7.5%), 8	6 (6.5%), 8





## 32ο Συνέδριο Κλινικής Καρδιολογίας 5η Συνεδρία: ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ, ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

### Νεώτερα εγκεκριμένα φάρμακα στην Ευρώπη για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

**Ευθ. Καπάντας**



ORTHO ΒΙΟΤΙΚΗ  
Prevention & Antidote

Διευθυντής  
Τμήμα: Διαβήτη-Παχυσαρκίας-Μεταβολισμού  
Ιδιωτικό Θεραπευτήριο Metropolitan  
& Ορθοβιοτική Ιατρική

