



NOTA TÉCNICA NÚMERO 508

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Francisco Eduardo Fontenele Batista

Vara: 08ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0257399-60.2020.8.06.0001

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS: 30/11/2020

Data do Parecer: 06/12/2020

Tipo de solicitação: Medicamento

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas -----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	4
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	7
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	8
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	8
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	9
8. Custo do tratamento -----	9
9. Conclusões -----	10
10. Sobre as perguntas formuladas -----	10
11. Referências -----	12



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do medicamento **liraglutida**, na dose de 3 mg SC diariamente, equivalente a 5 canetas por mês, além de 30 agulhas de 0,4 mm mensais, para paciente portador de obesidade mórbida (115 kg), coronariopatia, diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), previamente tratado com metformina e glicazida e sem controle adequado da glicemia.

2) Considerações teóricas

A obesidade é uma condição crônica multifatorial que engloba diferentes dimensões: biológica, social, cultural, comportamental, de saúde pública e política. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a extensão e a gravidade da crise da obesidade são comparadas apenas à negligência e ao estigma enfrentados pelas pessoas com obesidade.

Segundo os dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico de 2019 (VIGITEL), a prevalência da obesidade em adultos no Brasil aumentou 72% nos últimos treze anos, saindo de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2018.

O diagnóstico de sobrepeso ou obesidade é clínico, com base na estimativa do índice de massa corpórea (IMC), que é dado pela relação entre o peso e a altura do indivíduo, segundo a fórmula $IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$. Trata-se de um método de fácil aplicação e baixo custo, o qual possibilita tanto a classificação do estado nutricional e definição das medidas terapêuticas indicadas, como a estratificação de risco para desenvolvimento e/ou presença de comorbidades.

O desenvolvimento da obesidade decorre de interações entre o perfil genético de maior risco, fatores sociais e ambientais, como inatividade física, ingesta calórica



excessiva, ambiente intrauterino, uso de medicamentos obesogênicos e status socioeconômico.

Sobrepeso e obesidade têm implicações relevantes à saúde do indivíduo e à sociedade. Valores de IMC acima dos indicativos de eutrofia e aumento de adiposidade estão relacionados a um maior risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças musculoesqueléticas e alguns tipos de câncer. A obesidade compromete a qualidade e reduz a expectativa de vida do indivíduo. Além disso, impacta a sociedade com aumento dos gastos diretos em saúde, bem como dos custos indiretos, associados à perda de produtividade.

O tratamento da obesidade deve buscar os seguintes resultados: diminuição da gordura corporal, preservando ao máximo a massa magra; promoção da manutenção de perda de peso; impedimento de ganho de peso futuro; educação alimentar e nutricional que vise à perda de peso, por meio de escolhas alimentares adequadas e saudáveis; redução de fatores de risco cardiovasculares associados à obesidade (hipertensão arterial, dislipidemia, pré-diabete ou diabete melito); melhorias de outras comorbidades (apneia do sono, osteoartrite, risco neoplásico, etc.); recuperação da autoestima; aumento da capacidade funcional e da qualidade de vida. A atividade física regular, iniciada durante a fase de perda de peso e mantida durante a fase de estabilização de peso, a manutenção da alimentação adequada e saudável e suporte psicológico são as principais ferramentas para perda e manutenção de peso a longo prazo.

É preciso atentar que o tratamento da obesidade não tem como objetivo atingir um IMC correspondente à eutrofia. O critério para perda de peso bem-sucedida é a manutenção de uma perda ponderal igual ou superior a 10% do peso inicial após 12 meses. Este percentual já é suficiente para melhorias significativas nos parâmetros cardiovasculares e metabólicos. Uma perda de peso de 5% mantida é um critério mínimo de sucesso, pois leva a melhora das doenças associadas

Agentes medicamentosos podem ser usados como adjuvantes no manejo da obesidade. O uso dos medicamentos orlistate e sibutramina no tratamento de sobrepeso e obesidade foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de



Tecnologias no SUS (Conitec), que forneceu recomendação contrária à incorporação ao SUS. Dentre os resultados dessa análise, na meta-análise que comparou o medicamento a sibutramina ao placebo em pacientes obesos, observou-se que o tratamento ativo em doses variadas (10, 15 ou 20 mg) resultou em perdas de peso consideradas modestas pelo órgão (diferença média = -3,32 kg; IC 95%: -5,03; -1,61). Achado similar foi identificado em meta-análise que comparou o medicamento orlistate a placebo em pacientes com sobrepeso ou obesidade, em que a redução média de peso foi 2,68 kg (IC 95%: 3,01-2,35).

Ambos os medicamentos apresentaram eventos adversos significativos. O uso de sibutramina pode resultar em elevações de pressão arterial e eventos cardíacos como fibrilação atrial e taquicardia, ansiedade, náusea, boca seca, insônia, entre outros. Já o orlistate pode causar incontinência fecal, flatulência com perdas oleosas, dor e desconforto abdominal, ansiedade, fadiga. Ademais, embora não tenham custo unitário elevado, quando se considera a prevalência das condições, seu uso resultaria em impacto orçamentário elevado ao SUS. Assim, por meio das Portarias SCTIE nº 14 e 15, publicadas em 24 de abril de 2020, foi publicada a decisão de não incorporar os medicamentos no SUS.

3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

A liraglutida é um análogo das incretinas, de uso injetável, um agonista do receptor do Peptídeo Glucagon símile 1 humano (GLP-1). Sua ação não aumenta o gasto energético em 24 horas, mas regula o apetite através do aumento da sensação de saciedade e redução da sensação de fome, reduzindo conseqüentemente a ingestão alimentar. Obteve seu primeiro registro na ANVISA em março de 2010 com o nome de Victoza®, com indicação para adultos com diabetes mellitus tipo 2. Em seguida, a liraglutida obteve um segundo registro na ANVISA, desta vez para uso no tratamento da obesidade, sob o nome de Saxenda®.

Em estudos clínicos voltados para pacientes com diabetes, a liraglutida associou-se com redução significativa do peso, de 2 a 4 kg, quando comparado com



placebo ou glimepirida. Em um estudo com 9430 pacientes diabéticos, o uso da liraglutida reduziu o risco de eventos cardiovasculares (HR 0,87; IC 95% 0,78-0,97; $p=0,01$). Houve também redução do risco de mortalidade (8,2% vs. 9,6%; $p=0,02$) e do risco de mortalidade cardiovascular (4,7% vs 6,0%; $p=0,007$).

O medicamento também foi estudado em pacientes sem diabetes. Em estudo clínico randomizado que comparou liraglutida, placebo e orlistate em 564 pacientes durante 20 semanas, a perda de peso com liraglutida variou entre 4,8 e 7,2 kg, enquanto a perda de peso do grupo placebo foi de 2,8 kg. O grupo que utilizou 2,4 mg ou 3 mg por dia de liraglutida evoluiu com perda de peso significativa quando comparada ao orlistate (6,3 kg na dose de 2,4 mg/dia; 7,2 kg na dose de 3 mg/dia; 4,1 kg com o orlistate). A extensão deste estudo comprovou resultados similares, porém com índice expressivo de perda de adesão dos pacientes ao tratamento, de forma que apenas 50% dos participantes permaneceram por dois anos consecutivos.

Estudo clínico de 56 semanas com 3731 pacientes portadores de $IMC \geq 30$ kg/m² (ou $IMC \geq 27$ kg/m² associada a dislipidemia ou a hipertensão arterial sistêmica comparou placebo injetável com liraglutida 3 mg/dia. O resultado comprovou a superioridade da liraglutida, com perda de peso de 8 kg no grupo liraglutida e de 2,6 kg no grupo placebo. Ademais, ocorreu redução modesta, mas significativa, dos fatores de risco cardiometabólicos e da hemoglobina glicada, assim como melhora da qualidade de vida, entre os pacientes tratados com liraglutida. O subgrupo de pacientes portadores de pré-diabetes ao início deste estudo foi posteriormente randomizado para continuar recebendo tratamento com liraglutida ou placebo. Após 160 semanas, a perda de peso com liraglutida permaneceu superior à do placebo (-6,1 kg x -1,9 kg) e o tempo até o diagnóstico de diabetes foi maior no grupo liraglutida (99 x 87 semanas). No entanto, apenas metade dos pacientes completou 160 semanas de seguimento.

O uso da liraglutida para o tratamento da obesidade está previsto na Diretriz Brasileira de Obesidade desde 2016. É um dos três fármacos aprovados no Brasil para o tratamento da obesidade, em conjunto com a sibutramina e o orlistate. Contudo, o medicamento não está disponível no âmbito do SUS em nenhuma de suas apresentações.



A dose inicial da liraglutida para o tratamento da obesidade em todos os pacientes elegíveis é de 0,6 mg, devendo ser aumentada para 3,0 mg em incrementos de 0,6 mg com intervalos de, pelo menos, uma semana (exemplo: 0,6, 1,2, 1,8, 2,4 e 3,0 mg). Doses diárias maiores que 3 mg não são recomendadas. O tratamento com a liraglutida deve ser avaliado após pelo menos três meses na dose de 3,0 mg/dia para avaliar os efeitos do tratamento. O tratamento deve ser descontinuado após 12 semanas

de tratamento na dose plena de 3,0 mg/dia se o paciente não apresentar perda ponderal

≥ 5% do peso inicial. A necessidade de continuar com o tratamento deve ser reavaliada

anualmente.

Segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Obesidade de 2016, a diretriz europeia de 2019 e a diretriz canadense de 2020, a liraglutida pode ser utilizada em associação a uma dieta hipocalórica e aumento do exercício físico para controle crônico de peso em adultos com Índice de Massa Corporal (IMC) de:

- 30 kg/m² ou maior (obeso) ou,
- 27 kg/m² ou maior (sobrepeso) na presença de, pelo menos, uma comorbidade

relacionada ao peso, como disglícemia (pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2), hipertensão arterial, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono.

A despeito da indicação da liraglutida preconizada pela Diretriz Brasileira de Obesidade de 2016, estudos adicionais ainda se fazem necessários para determinar sua eficácia a longo prazo e o seu perfil de segurança. Efeitos adversos gastrointestinais

(náuseas, vômitos, diarreia) foram notificados, mas a maioria dos eventos foi transitória e teve intensidade leve a moderada. Outros eventos adversos observados foram hipoglicemias, anorexia e, raramente, pancreatite, colelitíase e disfunção renal.

É importante enfatizar que o fármaco é apenas um adjuvante, tendo em vista que o tratamento é multidisciplinar, envolvendo abordagens farmacológicas e não farmacológicas. O sucesso em longo prazo depende de constante vigilância na

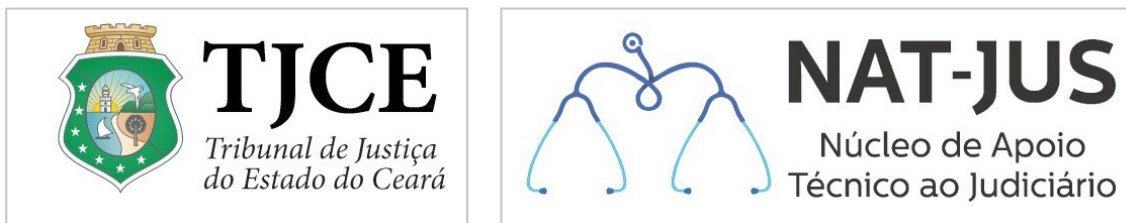


adequação do nível de atividade física e de controle da ingestão de alimento, além de outros fatores, como apoio social, familiar e automonitorização. A obesidade é uma doença crônica que tende a recorrer após a perda de peso e pessoas obesas devem ter contato em longo prazo com profissionais de saúde com experiência no seu tratamento.

4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	SAXENDA®
Princípio ativo	Liraglutida
Registro ANVISA	117660032
Vencimento do registro	02/2026
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Não
Apresentação	
Laboratório	Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda
Indicação conforme bula	- Saxenda® é indicado em associação a uma dieta hipocalórica e aumento do exercício físico para controle crônico de peso em adultos com Índice de Massa Corporal (IMC) de 30 kg/m ² ou maior (obesidade), ou 27 kg/m ² ou maior (sobrepeso) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, como disglucemia (pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2), hipertensão arterial, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono.

Nome comercial	VICTOZA®
Princípio ativo	Liraglutida
Registro ANVISA	117660028
Vencimento do registro	04/2025
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Não
Apresentação	



Laboratório

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda

Indicação conforme bula

- Victoza® é usado para tratar adultos e adolescentes e crianças acima de 10 anos de idade com diabetes mellitus tipo 2 quando dieta e exercícios sozinhos não são suficientes para o controle da glicemia, como monoterapia (quando o uso da metformina é considerado inadequado) ou em combinação com antidiabéticos orais e/ou insulina.

*<https://consultas.anvisa.gov.br> (BRASIL, ANVISA 2020) (Acesso 06 dez 2020)

5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Não consta, até o presente momento, demanda para analisar a incorporação da liraglutida ao SUS.

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

O SUS oferece estratégia de cuidado conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para Sobrepeso e Obesidade em Adultos. Recomenda que o tratamento da obesidade deve basear-se em medidas não farmacológicas, como a atividade física regular, a promoção da alimentação adequada e saudável, o suporte psicológico e o uso de práticas integrativas e complementares, tais como yoga e auriculoterapia; e medidas cirúrgicas, conforme os critérios dispostos no Anexo 1 do Anexo IV da Portaria de Consolidação nº 3, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre as Diretrizes Gerais para o Tratamento Cirúrgico da Obesidade. Segundo a Portaria citada, são indicações de cirurgia para obesidade:

- a. IMC maior ou igual a 50 kg/m²;
- b. IMC maior ou igual a 40 kg/m², com ou sem comorbidades, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado, na Atenção Básica e/ou na Atenção Ambulatorial Especializada, por no mínimo dois anos e que tenham seguido protocolos clínicos;



c. IMC maior que 35 kg/m² e com comorbidades, tais como pessoas com alto risco cardiovascular, Diabetes Mellitus e/ou Hipertensão Arterial Sistêmica de difícil controle, apneia do sono, doenças articulares degenerativas, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado por no mínimo dois anos e que tenham seguido protocolos clínicos.

O documento abordou outros dois agentes farmacológicos dirigidos para o manejo da obesidade, orlistate e sibutramina, e posicionou-se de forma desfavorável ao emprego de ambos no SUS. Não houve demanda pela incorporação da liraglutida durante a elaboração desse protocolo.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS oferece ações de vigilância alimentar e nutricional, promoção de saúde e prevenção do sobrepeso e obesidade, orientação sobre a prática de atividade física, ambulatório especializado de obesidade, acompanhamento longitudinal multiprofissional com abordagens individuais, coletivas e transversais, incluindo o tratamento de comorbidades, tratamento cirúrgico da obesidade e acompanhamento pré- e pós-intervenção cirúrgica. A terapia medicamentosa da obesidade não é disponibilizada pelo SUS.

8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, acessada em 10/12/2020 (BRASIL, ANVISA, 2020).

Liraglutida	ICMS 18%			Custo médio mensal	Custo médio anualizado
	PF	PMC	PMVG [#]		
VICTOZA (NOVO NORDISK DO BRASIL) 6 MG/ML SOL INJ CT 2 CARP VD TRANS X 3 ML + 2 SIST APLIC	403,03	536,96	322,06	816,33	9.795,99



PLAS

SAXENDA (NOVO**NORDISK DO BRASIL)**

6 MG/ML SOL INJ CT X 5

CAR VD TRANS X 3 ML X 5

SIST APLIC

PLAS

1007,59 1342,42 805,17 816,35 9.796,23

**AGULHA 0,4 MM CX C/
100**

28,50 341,96

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

*Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. Comunicado nº 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.

§ O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG, baseado na prescrição médica da parte autora.

9) Conclusões

A parte autora é portadora de obesidade mórbida (115 kg), coronariopatia, diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia e DPOC. O tratamento da obesidade inclui medidas não farmacológicas e terapia cirúrgica, ambas disponíveis no SUS; e agentes medicamentosos, não acessíveis no sistema público. A liraglutida está associada a perda de peso mediana de 2 a 8 kg, além de modesto ganho de sobrevida e da redução de fatores de risco cardiometabólicos, em diferentes estudos clínicos. O tratamento é indicado de forma consistente em diretrizes nacional e internacionais de conduta para a condição da parte autora. O agente é aprovado pelo ANVISA para a indicação em estudo, mas não foi avaliado pela CONITEC e não faz parte da RENAME. O custo anual do tratamento é estimado em R\$ 9.796,23. Há tratamento alternativo oferecido pelo SUS, incluindo cirurgia para obesidade.

10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:



a) há protocolos clínicos e terapêuticos, no âmbito do Ministério da Saúde, para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora? Justificar a conclusão à luz da chamada “medicina baseada em evidências”.

Sim. O protocolo do Ministério da Saúde para obesidade inclui o uso de medidas não-farmacológicas e de cirurgia para o manejo da doença. Não recomenda o emprego de terapia medicamentosa, citando nominalmente a sibutramina e o orlistate. O uso da liraglutida não foi abordado no protocolo clínico.

b) quais as diretrizes nacional e internacional quanto ao uso do medicamento requerido pela parte autora?

Segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Obesidade de 2016, a diretriz europeia de 2019 e a diretriz canadense de 2020, a liraglutida é indicada em associação a uma dieta hipocalórica e aumento do exercício físico para controle crônico de peso em adultos com IMC superior a 30 kg/m² ou maior, ou superior a 27 kg/m² na presença de comorbidades relacionadas ao peso.

c) o protocolo nacional para o tratamento da moléstia da parte autora está em consonância com a diretriz/protocolo internacional? Sendo a negativa a resposta, informar o motivo?

Sim.

d) considerando a resposta dada ao quesito anterior, na opinião do Órgão consultado, levando em conta a relação custo-benefício, seria recomendável a alteração da diretriz praticada como forma de atender adequadamente demandas de igual natureza, ou de promover a realização eficiente da correlata despesa pública?

Dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico de 2019 indicam que cerca de 20% da população brasileira é obesa, o que corresponde a mais de 40 milhões de pessoas. O impacto orçamentário de um medicamento de similar indicação, a sibutramina, foi estimado pela CONITEC em 4 bilhões de reais no primeiro ano de uso, chegando a cerca de 29 bilhões após 5



anos. Uma recomendação de incorporação ao SUS deve levar em conta o enorme tamanho do público-alvo, o custo do medicamento e o benefício da intervenção – que, no caso da liraglutida, é estatisticamente significativo, mas modesto.

e) o medicamento requerido pela parte autora possui aprovação pela ANVISA?

Sim.

f) conforme o quadro de saúde apresentado pela parte autora, sendo positiva a resposta ao quesito “a”, indaga-se de sofreria algum prejuízo a parte, no resguardo a seu direito a saúde, caso se valesse unicamente do tratamento disponibilizado pelo setor público? Se a resposta for afirmativa, esclarecer e justificar;

É possível dizer que o uso da liraglutida correlaciona-se a redução de peso médio de 2 a 8 kg, o que tem sido associado a melhora de parâmetros cardiometabólicos associados à obesidade e a discreto ganho de sobrevida, quando comparado com a terapia conservadora oferecida pelo SUS. Contudo, o sistema público oferece também cirurgia para obesidade, que está associado a redução mais significativa do peso e a impacto robusto das complicações associadas ao sobrepeso. Não há, no relato feito pelo médico assistente, justificativa para a não indicação da cirurgia.

g) considerando as respostas aos quesitos anteriores, pode-se afirmar que o tratamento requerido é de fato imprescindível à garantia de saúde ou da dignidade da parte requerente?

É possível dizer que o medicamento está bem indicado, oferece redução de peso médio de 2 kg a 8 kg e minimiza, ainda que modestamente, o risco de complicações cardiometabólicas e de morte. A presença de múltiplas comorbidades faz com que a redução do peso seja um desfecho especialmente importante no caso da parte autora. Por outro lado, cirurgia da obesidade é uma alternativa terapêutica com benefícios sólidos em doentes com obesidade mórbida e é devidamente oferecida pelo SUS; não há informação sobre eventual contraindicação à cirurgia no relatório do médico assistente. Ademais, ainda que o custo individual do tratamento seja aceitável, o



impacto de se oferecer o tratamento proposto em larga escala para pacientes com condição similar seria muito elevado.

11) Referências

1. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 4.ed. – São Paulo, SP. 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>
2. Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation* 2012; 125:1695.
3. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014; 311:74.
4. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014; 129:S102.
5. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITYEXECUTIVE SUMMARYComplete Guidelines available at <https://www.aace.com/publications/guidelines>. *Endocr Pract* 2016; 22:842.
6. Kaplan LM, Golden A, Jinnett K, et al. Perceptions of Barriers to Effective Obesity Care: Results from the National ACTION Study. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26:61.
7. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 315:2424.
8. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 2011; 365:1597.
9. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized



study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27:155.

10. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, 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* 2017; 389:1399.
11. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:297.
12. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD007654.
13. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:342.
14. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet* 2016; 387:1947.
15. Leslie WS, Hankey CR, Lean ME. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *QJM* 2007; 100:395.
16. Yancy WS Jr, Westman EC, McDuffie JR, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss. *Arch Intern Med* 2010; 170:136.
17. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374:1606.
18. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36:843.
19. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373:11.
20. Wadden TA, Hollander P, Klein S, 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)* 2013; 37:1443.
21. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311.



22. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377:1341.
23. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20:330.
24. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376:595.
25. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21:935.
26. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19:110.
27. Pi-Sunyer X, Apovian CM, McElroy SL, et al. Psychiatric adverse events and effects on mood with prolonged release naltrexone/bupropion combination therapy: a pooled analysis. *Int J Obes (Lond)* 2019; 43:2085.
28. Sharfstein JM, Psaty BM. Evaluation of the Cardiovascular Risk of Naltrexone-Bupropion: A Study Interrupted. *JAMA* 2016; 315:984.
29. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315:990.
30. Caterson I, Coutinho W, Finer N, et al. Early response to sibutramine in patients not meeting current label criteria: preliminary analysis of SCOUT lead-in period. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:987.