



Brasília, DF | Maio de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – NATS/UFPR

Astrid Wiens Souza

Ana Laura Carraro

Daniela Gorski

Mariana Millan Fachi

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Propriedade Intelectual (patente)

Munike Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Yara Andrade Marques - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

TABELAS

Tabela 1. Características basais dos ensaios clínicos randomizados incluídos.....	25
Tabela 2. Características basais do estudo LEADER.....	36
Tabela 3. Resultados primários e secundário do estudo LEADER (15).....	37
Tabela 4. Custo do tratamento, assumindo que a dose estimada possa chegar até 3,0 mg (Análise 2)	46
Tabela 5. Parâmetros atualizados na análise complementar feita pelo Nats	47
Tabela 6. RCEI: análise complementar feita pelo Nats	48
Tabela 7. População estimada pelo NATS	54
Tabela 8. Taxa de difusão nos diferentes cenários – proposto pelo NATS.....	54
Tabela 9. AIO: Análise 1 feita pelo Nats considerando a dose de 1,8 mg como dose máxima – Considerando pacientes com obesidade e DM2.....	55
Tabela 10. AIO: Análise 2 feita pelo Nats considerando a dose de 3,0 mg como dose máxima - Considerando pacientes com obesidade e DM2.....	55
Tabela 11. AIO: Análise 1 feita pelo Nats considerando a dose de 1,8 mg como dose máxima – Considerando pacientes adultos com IMC ≥ 30 Kg/m ² , diabetes tipo 2 e doença cardiovascular	56
Tabela 12. AIO: Análise 2 feita pelo Nats considerando a dose de 3,0 mg como dose máxima - Considerando pacientes adultos com IMC ≥ 30 Kg/m ² , diabetes tipo 2 e doença cardiovascular	56

QUADROS

Quadro 1. Ficha com descrição técnica da tecnologia.....	13
Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	15
Quadro 3. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	16
Quadro 4. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaborada pelo Nats.	17
Quadro 5. Divergências entre as listas de publicações incluídas pelo demandante e pelo Nats.	21
Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.	35
Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores. da análise crítica.....	38
Quadro 8. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.....	50
Quadro 9. Recomendação de agências internacionais de ATS.	58

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo Nats	20
Figura 2. Meta-análise para o desfecho redução do peso corporal.	28
Figura 3. Meta-análise para o desfecho redução da hemoglobina glicada.	30
Figura 4. Meta-análise para o desfecho redução dos níveis de LDL (mmol/L).	30
Figura 5. Meta-análise para o desfecho incidência de eventos adversos sérios.	32
Figura 6. Meta-análise para o desfecho descontinuação por eventos adversos.	33
Figura 7. Incidências cumulativas dos desfechos avaliados no estudo LEADER.	37
Figura 8. Representação esquemática do modelo proposto pelo demandante.	40
Figura 9. Probabilidades apresentadas pelo demandante.	41
Figura 10. Probabilidades adotadas no modelo de Markov para liraglutida + tratamento padrão.	41
Figura 11. Probabilidades adotadas no modelo de Markov para o tratamento padrão.	41
Figura 12. Custos incluídos pelo demandante (parte 1).	43
Figura 13. Custos incluídos pelo demandante (parte 2).	43
Figura 14. Resultado da análise de custo-efetividade.	44
Figura 15. Resultado da análise de sensibilidade probabilística.	44
Figura 16. Análise de sensibilidade determinística (Desfecho: Anos de vida ganho; Dose máxima: 1,8 mg)	49
Figura 17. Análise de sensibilidade determinística (Desfecho: AVAQ; Dose máxima: 1,8 mg)	49
Figura 18. Análise de sensibilidade probabilística (Desfecho: Anos de vida ganho; Dose máxima: 1,8 mg)	50
Figura 19. Análise de sensibilidade probabilística (Desfecho: AVAQ; Dose máxima: 1,8 mg)	50
Figura 20. Market Share de utilização da tecnologia proposta pelo demandante.	52
Figura 21. Estimativa da população elegível pelo demandante.	52
Figura 22. Número de pacientes tratados com liraglutida, conforme a participação de mercado proposta.	53
Figura 23. Avaliação do impacto orçamentário.	53

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3.	RESUMO EXECUTIVO	10
4.	INTRODUÇÃO.....	12
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	12
	4.2 Tratamento recomendado.....	13
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	13
	5.1 Preço proposto para incorporação.....	15
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	15
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	16
	6.2 Busca por evidências realizada pelos pareceristas do Nats	17
	6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos.....	22
	6.2.2 Síntese dos resultados.....	27
	Medidas antropométricas	28
	Redução da hemoglobina glicada	29
	Perfil lipídico	30
	Redução da pressão arterial	31
	Eventos adversos gerais	31
	Eventos adversos sérios	31
	Descontinuação por eventos adversos	32
	6.2.3 Avaliação do risco de viés dos ECR.....	33
	6.2.4 Certeza geral das evidências (GRADE).....	34
	6.2.5 Evidência complementar	35
	6.2.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	38
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	38
	7.1 Análise de custo-efetividade.....	38
	7.1.1 Análise crítica do NATS	45
	7.2. Impacto orçamentário	50
	7.2.1 Análise crítica do NATS.....	53
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	58
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
10.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	59
11.	CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL.....	60
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR.....	60
13.	REFERÊNCIAS	60
	APÊNDICES	66
	Apêndice 1. Patentes da liraglutida	66
	Apêndice 2. Estratégia de busca elaborada pelo NATS.	69
	Apêndice 3. Lista dos estudos excluídos pelo Nats.	72
	Apêndice 4. Revisões sistemáticas incluídas.....	76
	Apêndice 5. Meta-análises dos desfechos secundários e das análises de subgrupo.	79

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A análise crítica foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná (NATS-UFPR), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Liraglutida.

Indicação: Tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2.

Demandante: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica.

Introdução: A obesidade é definida como uma condição caracterizada por excesso de adiposidade com ou sem função anormal de órgãos e tecidos que pode causar muitas complicações, como problemas respiratórios, renais, cardiovasculares, linfáticos, reprodutivos, hepáticos, distúrbios do sono, entre outros. Conforme o relatório do Vigitel, no Brasil, entre os anos de 2006 a 2023 a frequência de excesso de peso foi de 61,4% e a frequência de obesidade foi de 24,3%. Esta condição é o principal fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). O diagnóstico é feito a partir do cálculo do índice de massa corporal (IMC), que é dado pela relação entre o peso (kg) e a altura (m²) do indivíduo. Para adultos, considera-se sobrepeso quando o IMC é entre 25 e 30 kg/m², e obesidade quando o IMC é maior ou igual a 30 kg/m². No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de sobrepeso e obesidade em adultos, é recomendado o tratamento não farmacológico para o tratamento da obesidade, ou em condições específicas a cirurgia bariátrica.

Pergunta: Qual é a eficácia e segurança da liraglutida no tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2 comparada a terapia padrão?

Evidências clínicas: Doze ensaios clínicos randomizados (ECR) foram incluídos e foram conduzidas meta-análises diretas para a comparação liraglutida versus placebo. Liraglutida foi superior ao placebo para pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2, considerando os desfechos primários redução de peso corporal (DM=2,09 [-3,32; -0,86]) e redução da hemoglobina glicada (Hb1Ac) (DM=-0,94 [-1,06; -0,81]), com certeza da evidência baixa e alta, respectivamente. Para o desfecho redução dos níveis de LDL não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos liraglutida e placebo, com DM=-5,51 [-12,13; 1,11] (certeza da evidência muito baixa). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no desfecho eventos adversos sérios (RR=0,99 [0,67; 1,47]) - certeza da evidência baixa. No entanto a descontinuação por eventos adversos foi estatisticamente superior nos pacientes utilizando liraglutida quando comparado ao placebo, com RR=2,30 [1,36; 3,90] (certeza da evidência alta).

Avaliação econômica: O demandante desenvolveu uma análise de custo-utilidade (modelo de Markov) na perspectiva do SUS comparando a intervenção em questão, isto é, liraglutida + tratamento padrão, versus tratamento padrão. O demandante propõe um preço para incorporação de R\$ 202,47 por frasco de 6 mg/mL contendo 3 mL. O resultado da análise apresenta uma razão custo-efetividade incremental (RCEI) de aproximadamente R\$ 22 mil para o desfecho de anos de vida ajustados à qualidade (AVAQ). Análises econômicas complementares feitas pelo Nats indicaram resultados maiores (Dose máxima de 1,8 mg: RCEI de R\$ 227 mil/AVAQ e R\$ 179 mil/anos de vida ganhos (AVG); Dose máxima de 3,0 mg: RCEI de R\$ 372 mil/AVAQ e R\$ 294 mil/AVG).

Análise de impacto orçamentário: Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário (AIO) ao longo de cinco anos na perspectiva do SUS avaliando a possível incorporação de liraglutida para pacientes com obesidade, diabetes tipo 2 e doença cardiovascular. Foram estimados em torno de 414.625 a 433.948 pacientes elegíveis por ano. Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-utilidade. Com a incorporação de liraglutida, com uma taxa de difusão de 5% a 25% em cinco anos, foi estimado um aumento de gastos de R\$ 145 milhões no primeiro ano, de R\$ 321 milhões no quinto ano, e um acumulado em cinco anos de R\$ 1,2 bilhões na análise do demandante. Análises econômicas complementares feitas pelo Nats indicaram resultados mais elevados (AIO de dose máxima 1,8 mg: 22,6 bilhões/5 anos acumulado e AIO de dose máxima 3,0 mg: 36,7 bilhões/5 anos acumulado para pacientes com obesidade e diabetes tipo 2; AIO de dose máxima 1,8 mg: 2,5 bilhões/5 anos acumulado e AIO de dose máxima 3,0 mg: 4,2 bilhões/5 anos acumulado para pacientes com obesidade, diabetes tipo 2 e doença cardiovascular).

Experiências internacionais: Liraglutina é recomendada pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), em indivíduos adultos com obesidade com IMC ≥ 35 kg/m² ou com hiperglicemia não diabética ou que apresentarem alto risco de doença cardiovascular. A *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomenda uso da liraglutida para pacientes com

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

IMC ≥ 35 kg/m². A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) recomenda o uso da liraglutida para obesidade ou sobrepeso na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso.

Considerações finais: A evidência clínica avaliada pelo Nats mostrou uma superioridade da liraglutida na redução do peso corporal e da Hb1Ac, comparada ao placebo. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na redução dos níveis de LDL. Com relação à segurança, não houve diferença significativa entre liraglutida e placebo nos eventos adversos sérios, no entanto a descontinuação por eventos adversos foi superior no grupo liraglutida. Os resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante indicaram valores de RCEI abaixo do limiar estabelecido pela Conitec para QALY ganho. No entanto, análises adicionais conduzidas pelos pareceristas do Nats levaram a valores superiores a esse limiar (dose máxima de 1,8 mg: RCEI de R\$ 44.919/AVAQ e dose máxima de 3,0 mg: R\$ 74.992/AVAQ). Além disso, a análise de impacto orçamentário, no horizonte de cinco anos, o impacto estimado alcançou R\$ 73,9 bilhões para a dose de 1,8 mg e R\$ 122,5 bilhões para a dose de 3,0 mg, quando considerados pacientes com obesidade e diabetes tipo 2. Já entre adultos com IMC ≥ 30 kg/m², diabetes tipo 2 e doença cardiovascular, os custos projetados foram de R\$ 8,1 bilhões e R\$ 13,5 bilhões, respectivamente para as doses de 1,8 mg e 3,0 mg.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 18/2025 foi aberta durante o período de 10/3/2025 a 19/3/2025 e houve 81 inscritos. O participante descreveu a sua experiência com o uso de liraglutida para tratamento de obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Acerca da experiência com o medicamento avaliado, citou a perda de peso e o controle glicêmico como efeitos positivos, bem como destacou eventos adversos e alto custo como principais dificuldades.

Contribuições do Comitê de Medicamentos na apreciação inicial: Na 140ª Reunião Ordinária da Conitec, o Comitê de Medicamentos discutiu divergências entre a população-alvo proposta e a utilizada na avaliação econômica, além de questionamentos metodológicos sobre a análise de custo-efetividade e impacto orçamentário. A empresa fabricante, ao ser consultada pelo Ministério da Saúde para apresentação de proposta de preço a ser considerado na avaliação econômica, informou a impossibilidade de ofertar a tecnologia ao SUS devido à intermitência no fornecimento até setembro de 2025. A especialista convidada destacou que o tratamento pode adiar ou evitar o uso de insulina em pacientes com obesidade e diabetes tipo 2. No entanto, diante dos elevados valores de RCEI, inconsistências metodológicas e alto impacto orçamentário, foi emitida recomendação preliminar desfavorável à incorporação.

Recomendação preliminar da Conitec: No dia 08 de maio de 2025, na 140ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos presentes deliberaram por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS, de liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2. A decisão fundamentou-se no elevado valor da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), no expressivo impacto orçamentário estimado e nas divergências metodológicas identificadas durante a análise e discussão da proposta.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura, que pode causar uma série de danos à saúde, como as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), dentre elas as doenças cardiovasculares, renais, hipertensão, diabetes, distúrbios musculoesqueléticos e cânceres. Já o sobrepeso é uma condição de depósito excessivo de gordura (1).

O diagnóstico é feito a partir do cálculo do índice de massa corporal (IMC), que é dado pela relação entre o peso (kg) e a altura (m^2) do indivíduo. Para adultos, considera-se sobrepeso quando o IMC é entre 25 e 30 kg/m^2 , e obesidade quando o IMC é maior ou igual a 30 kg/m^2 . O excesso de adiposidade também deve ser confirmado por medição direta de gordura corporal ou pelo menos um critério antropométrico, como circunferência da cintura, razão cintura-quadril ou razão cintura-altura, usando métodos válidos e pontos de corte apropriados à idade, sexo e etnia (2).

Estima-se que, em 2022, 43% dos adultos com 18 anos ou mais estavam acima do peso e 16% viviam com obesidade (3). Conforme o relatório da Vigitel, no Brasil, entre os anos de 2006 a 2023 a frequência de excesso de peso foi de 61,4%, sendo maior entre os homens (63,4%) do que entre as mulheres (59,6%) e a frequência de adultos obesos foi de 24,3% (4).

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ocorre por perda progressiva de secreção adequada de insulina, geralmente secundária à resistência insulínica e à síndrome metabólica, além de deficiência parcial de secreção de insulina pelas células β pancreáticas, e por alterações na secreção de incretinas 1. Esta condição clínica é caracterizada por hiperglicemia crônica e corresponde a 90 a 95% de todos os casos de diabetes. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de DM2 recomenda utilizar como critério de diagnóstico, a glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dl, a hemoglobina glicada (HbA1c) maior ou igual a 6,5%, a glicemia no teste oral de tolerância à glicose TTGO-1h maior ou igual a 209mg/dl, TTGO-2h ou glicemia aleatória maior, ou igual a 200mg/dl (5).

Segundo a *International Diabetes Federation* no ano de 2021, aproximadamente 537 milhões de adultos viviam com diabetes, e a estimativa é que até 2030 cerca de 630 milhões de pessoas tenham a doença. No Brasil, nesse mesmo ano, a prevalência de diabetes em adultos foi de 10,5% (6).

Entre os fatores de risco associados ao desenvolvimento de DM2 e obesidade, destacam-se, sobretudo, a elevada ingestão nutricional e o sedentarismo, que, em conjunto, favorecem o desenvolvimento da resistência insulínica, hiperinsulinemia, dislipidemia aterogênica, hipertrigliceridemia com redução dos níveis de HDL e aumento do LDL. Além disso, está intrinsecamente relacionada a outras repercussões sistêmicas, como hipertensão arterial, inflamação vascular e apneia obstrutiva do sono, as quais aumentam a predisposição para doenças cardiovasculares (7,8). Indivíduos com obesidade e DM2 tem um aumento do risco cardiovascular (6).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

4.2 Tratamento recomendado

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de sobrepeso e obesidade em adultos (2), é recomendado o tratamento não farmacológico, que engloba alimentação adequada e saudável; prática de atividade física; suporte psicológico e as Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS). A cirurgia bariátrica é indicada para indivíduos que apresentem IMC maior ou igual a 50 Kg/m², pacientes que apresentem 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 e, indivíduos com IMC maior que 35 kg/m² 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. Não há tratamento medicamentoso atualmente incorporado no SUS para o tratamento da obesidade.

A liraglutida foi avaliada em 2023 para o tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35 kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular, no entanto não foi recomendada a sua incorporação, pois a tecnologia não foi considerada custo-efetiva com o preço proposto, e apresentou um elevado impacto orçamentário. Além disso, foi pontuada a necessidade de se garantir, de forma efetiva, a oferta de medidas não medicamentosas, como modificação intensiva do estilo de vida e suporte psicológico (9).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon humano 1) é um regulador fisiológico do apetite e do consumo de calorias e o receptor de GLP-1 está presente em várias regiões do cérebro envolvidas na regulação do apetite. A liraglutida é um agonista do receptor de GLP-1 produzido por tecnologia de DNA recombinante, que possui 97% de homologia na sequência de aminoácidos ao GLP-1 humano endógeno. A liraglutida se liga e ativa o receptor de GLP-1, e regula o apetite através do aumento da sensação de saciedade e redução da sensação de fome, reduzindo consequentemente a ingestão alimentar (10). Atualmente, o medicamento Victoza® (liraglutida) é comercializado no Brasil, com todas as suas apresentações registradas sob a titularidade da empresa Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda. No entanto, sua indicação em bula é exclusivamente para o tratamento do DM2, não contemplando o manejo da obesidade.

Quadro 1. Ficha com descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Liraglutina
Nome comercial	Saxenda®

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Apresentação	Solução injetável de liraglutida 6 mg/mL, disponível em sistema de aplicação preenchido com 3 mL cada. O sistema de aplicação pode dispensar doses de 0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg ou 3,0 mg.
Detentor do registro	Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Fabricante	Novo Nordisk A/S ou Novo Nordisk Pharmaceutical Industries, LP.
Indicação aprovada na Anvisa	<p>- Adultos: 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/m² ou maior (obesidade) 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.</p> <p>- Adolescentes (≥ 12 anos): pode ser utilizado em associação a nutrição saudável e atividade física para controle de peso em adolescentes a partir de 12 anos com: peso corporal acima de 60 kg e obesidade (IMC correspondendo a ≥30 kg/m² para adultos por pontos de corte internacionais).</p>
Indicação proposta	Para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2
Posologia e Forma de Administração	<p>A dose inicial é de 0,6 mg uma vez ao dia e deve ser aumentada para 3,0 mg uma vez ao dia em incrementos de 0,6 mg com intervalos de pelo menos uma semana para melhorar a tolerabilidade gastrointestinal. Se o escalonamento para a próxima dose não for tolerado por 2 semanas consecutivas, considere descontinuar o tratamento. Doses diárias maiores que 3,0 mg não são recomendadas. A administração deve ser feita uma vez ao dia, independentemente das refeições, por via subcutânea no abdômen, coxa ou parte superior do braço, podendo o local e o horário serem alterados sem necessidade de ajustar a dose.</p> <p>O tratamento deve ser descontinuado após 12 semanas de tratamento na dose de 3,0 mg/dia se o paciente não apresentar perda ponderal ≥ 5% do peso inicial.</p>
Patente	<p>Patentes vigentes: PI0820535 (formulação, vigência prevista até 14/11/2028); PI1014760 (formulação, vigência prevista até 25/06/2030); BR112015020143 (formulação, vigência prevista até 27/02/2034).</p> <p>Patentes vigentes “sub judice”: PI9711437 (formulação, produto, produto (macromolécula), vigência prevista até 22/08/2017); PI0416743 (formulação; vigência prevista até 18/11/2024) e PI0517341 (formulação; vigência prevista até 14/11/2025). * Para mais informações, consultar o Apêndice 1.</p>

Fonte: Bula do Saxenda (10)

Contraindicações: Hipersensibilidade à liraglutida ou a qualquer excipiente. Contraindicado em casos de mulheres grávidas ou que estejam amamentando, e caso a paciente deseje engravidar, o mesmo deve ser descontinuado.

Cuidados e Precauções: O medicamento não está indicado para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 e não deve ser usado juntamente com qualquer outro agonista do receptor de GLP-1. Além disso, a segurança e a eficácia em combinação com outros produtos destinados à perda de peso ainda não foram estabelecidas. O uso também não é recomendado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva NYHA classe IV. A segurança e eficácia para controle de peso não foram comprovadas em pacientes com 75 anos ou mais, em indivíduos que fazem uso de outros medicamentos para controle de peso, na obesidade secundária a doenças endócrinas ou distúrbios alimentares, bem como naqueles com insuficiência renal ou hepática grave; em casos de insuficiência hepática leve a moderada, o uso deve ser cauteloso. Ademais, a experiência clínica com a liraglutida é limitada em pacientes com doença inflamatória intestinal ou gastroparesia diabética, sendo seu uso desaconselhado devido às reações gastrointestinais transitórias.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 devem considerar reduzir a dose de insulina administrada concomitantemente ou de secretagogos de insulina (como sulfonilureias) para reduzir o risco de hipoglicemia. O automonitoramento da glicemia é necessário para ajustar a dose de insulina ou de secretagogos de insulina.

Eventos adversos: as reações adversas mais comuns são: náusea, vômito, diarreia, constipação, boca seca, dispepsia, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, dor abdominal superior, flatulência, eructação, distensão abdominal, hipoglicemia, reações no local da injeção, astenia, fadiga, colelitíase, cefaleia, tontura, disgeusia, erupção cutânea, insônia, aumento da lipase e da amilase. Sendo as reações gastrointestinais as reações adversas mais frequentemente.

5.1 Preço proposto para incorporação

No quadro abaixo encontra-se o preço da tecnologia proposta pelo demandante, além do preço máximo de venda ao governo e o praticado em compras públicas. Como a demanda foi feita pela Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica, o DGITS enviou um ofício para a empresa fabricante da tecnologia (Novo Nordisk), que informou que não no momento não forneceria uma proposta de preço devido a intermitência no fornecimento da tecnologia.

Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%*	Preço praticado em compras públicas (SIASG)**
Liraglutida 6 MG/ML SOL INJ CT X 1 CAR VD TRANS X 3 ML X 1 SIST APLIC PLAS	R\$ 202,47	R\$ 206,61	R\$ 154,99

Nota: *CMED publicada em 07 de março de 2025. **Banco de Preço em Saúde, SIASG, menor valor, últimos 18 meses, compras administrativas, data da busca em 25 de março de 2025.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da liraglutida para pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu os seguintes critérios de elegibilidade de acordo com o acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e desenho do estudo) para a seleção das evidências (Quadro 6, página 44 do dossiê do demandante):

Quadro 3. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2.
Intervenção (tecnologia)	Liraglutida SC
Comparador	Placebo SC
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Primários <ul style="list-style-type: none">- Eventos cardiovasculares maiores evitados (MACE);- Mudança percentual do peso corporal ($\geq 5\%$ e $> 10\%$);- Redução média de peso; Secundários: <ul style="list-style-type: none">- Medidas antropométricas- Parâmetros cardiovasculares (Frequência cardíaca, Variação do ritmo cardíaco, função diastólica, pressão arterial);- Parâmetros metabólicos (perfil lipídico e glicêmico)
Tipo de estudo	Revisão sistemática com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

SC= subcutâneo.

Fonte: material do demandante (página 44 do dossiê)

A pergunta de pesquisa estabelecida pelo demandante foi: “Qual é a eficácia e segurança da liraglutida no tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2 comparada a terapia padrão?”.

O demandante considerou como critérios de inclusão estudos que comparassem a eficácia da Liraglutida com placebo; pacientes deveriam ter obesidade e diabetes mellitus tipo 2; revisões sistemáticas de ensaios clínicos fase 3 e ensaios clínicos randomizados (ECR) fase 3; e artigos em inglês ou espanhol. As buscas foram conduzidas no PubMed, Embase e Lilacs, além de busca manual, em maio de 2024. O demandante justificou que não usou Cochrane porque a plataforma estava fora do ar no momento da busca. Apesar de buscar também revisões sistemáticas, na estratégia de busca do demandante, constam termos relacionadas a esse desenho de estudo somente para o Embase (Anexo 1 do dossiê do demandante, página 113). Nas outras bases, considerando o tipo de estudo, foram utilizados apenas termos para a busca de ensaios clínicos.

O processo de seleção de estudos foi realizado por dois revisores, sendo realizadas as etapas de remoção de duplicatas, triagem através de leitura de títulos e resumos na plataforma Rayyan e elegibilidade dos estudos através de leitura na íntegra dos artigos potencialmente relevantes.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

O demandante recuperou 661 publicações após remoção das duplicatas, incluindo 7 publicações referentes à 6 estudos (página 47-48 do dossiê do demandante). Nenhuma revisão sistemática foi incluída. O demandante fez a síntese qualitativa dos estudos incluídos.

6.2 Busca por evidências realizada pelos pareceristas do Nats

Da mesma maneira que o demandante, foi construída a seguinte pergunta de pesquisa: “Qual é a eficácia e segurança da liraglutida no tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2 comparada a terapia padrão?”. O Quadro a seguir mostra o acrônimo utilizado pelo NATS para definição da pergunta científica.

Quadro 4. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e “study” [tipo de estudo]) elaborada pelo Nats.

População	Pacientes com obesidade* e diabetes mellitus tipo 2.
Intervenção (tecnologia)	Liraglutida SC
Comparador	Placebo SC, medidas não farmacológicas** ou cirurgia bariátrica
Desfechos (Outcomes)	<p>Desfechos primários</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos cardiovasculares maiores evitados (MACE); - Redução média do peso corporal; - Redução da Hb1Ac; - Redução do LDL; - Eventos adversos sérios; - Descontinuação por eventos adversos; <p>Desfechos secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> - Redução do peso corporal acima de 5 ou 10%, do IMC, da circunferência abdominal, da glicemia em jejum, perfil lipídico, alteração da pressão arterial e eventos adversos gerais
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

Legenda: SC=subcutâneo; Hb1Ac=hemoglobina glicada; LDL= *low density lipoprotein*; IMC=índice de massa corporal.

Fonte: Elaboração própria (2025). *Ou sobrepeso com IMC \geq 27kg/m² ** Medidas não farmacológicas recomendadas no PCDT de obesidade são: dieta, prática de exercício físico, suporte psicológico e práticas integrativas e complementares em saúde (2).

Em uma busca prévia feita no relatório do demandante, não foram identificados estudos conduzidos exclusivamente em indivíduos com obesidade e diabetes mellitus tipo 2, no entanto os ensaios clínicos identificados incluíam também participantes com sobrepeso. Como a aprovação da liraglutida na Anvisa para obesidade considera a indicação para IMC \geq 30kg/m² ou para sobrepeso (IMC \geq 27kg/m²) na presença de comorbidades (como DM2) (10), foram incluídos também estudos com participantes com IMC \geq 27kg/m² para compor a atual evidência. Portanto, foram incluídos estudos conduzidos na população com sobrepeso/obesidade e diabetes mellitus tipo 2 que utilizassem essas condições como critérios de inclusão no artigo ou no protocolo do estudo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Foram incluídos estudos que permitiram o uso de tratamentos farmacológicos ou não farmacológicos para diabetes mellitus tipo 2 em ambos os grupos (intervenção ou comparador). Estudos conduzidos com população após cirurgia bariátrica também foram incluídos.

Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados pelo NATs:

- Estudos que incluíram somente participantes com sobrepeso (IMC abaixo de 30kg/m²);
- Estudos que incluíram participantes pré-diabéticos;
- Estudos onde o critério de inclusão era IMC ≥ 25kg/m²;
- Resumos ou pôsteres de congresso;
- Artigos em pré-print (sem processo de revisão por pares – *peer review*);
- Estudos publicados em caracteres não-romanos;
- Estudos do tipo *overview* (revisão sistemática de outras revisões sistemáticas)
- Estudos comparando a liraglutida a medicamentos para o tratamento do diabetes.

A busca por artigos científicos foi conduzida pelo NATs em 06 de fevereiro de 2025 nas seguintes plataformas:

- PubMed: United States National Library of Medicine and the National Institutes of Health Medical Database, através da interface PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>);
- EMBASE: <https://www.embase.com>;
- Lilacs: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (<http://www.lilacs.bvsalud.org>);
- CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials (<http://www.cochranelibrary.com>) .

Nenhum tipo de filtro ou restrição quando à data de publicação dos registros foi utilizado. Os descritores utilizados referem-se à condição clínica (obesidade e diabetes mellitus tipo 2) e à intervenção de interesse (liraglutida). Não foram utilizados filtros quanto a data de publicação, comparadores ou desfechos. Adicionalmente, foi realizada a busca manual nas referências dos estudos incluídos. As estratégias de busca completas bem como número de registros encontrados em cada base estão dispostas no Apêndice 2.

Utilizando a plataforma Rayyan (11), foi realizada a remoção de duplicatas das publicações recuperadas das bases de dados e dois revisores independentes realizaram a leitura de títulos e resumos na fase de triagem e a posterior leitura na íntegra dos estudos potencialmente elegíveis. Dúvidas ou discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor quando necessário. A extração dos dados, a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e a avaliação da certeza da evidência foram conduzidas por um revisor e validadas por um segundo revisor. É importante ressaltar que toda a evidência apresentada pelo demandante foi lida e ponderada; contudo, para fim de validação dos resultados, o Nats extraiu todos os desfechos a partir dos estudos publicados.

O fluxograma, baseado no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), 2020 (12), mostra o processo de seleção dos estudos pelo Nats (Figura 1). Ao todo, foram recuperados 1574 registros, dos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

quais, após remoção das duplicatas, 1107 foram triados. Desses, 92 foram incluídos para elegibilidade, sendo incluídos neste relatório 13 registros referentes a 12 ECR, e cinco revisões sistemáticas. Três desses estudos foram encontrados na busca manual nas referências de estudos incluídos.

A lista com todas as publicações excluídas na elegibilidade (leitura na íntegra) e os motivos de exclusão, realizado pelo Nats, estão disponíveis no Apêndice 3.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

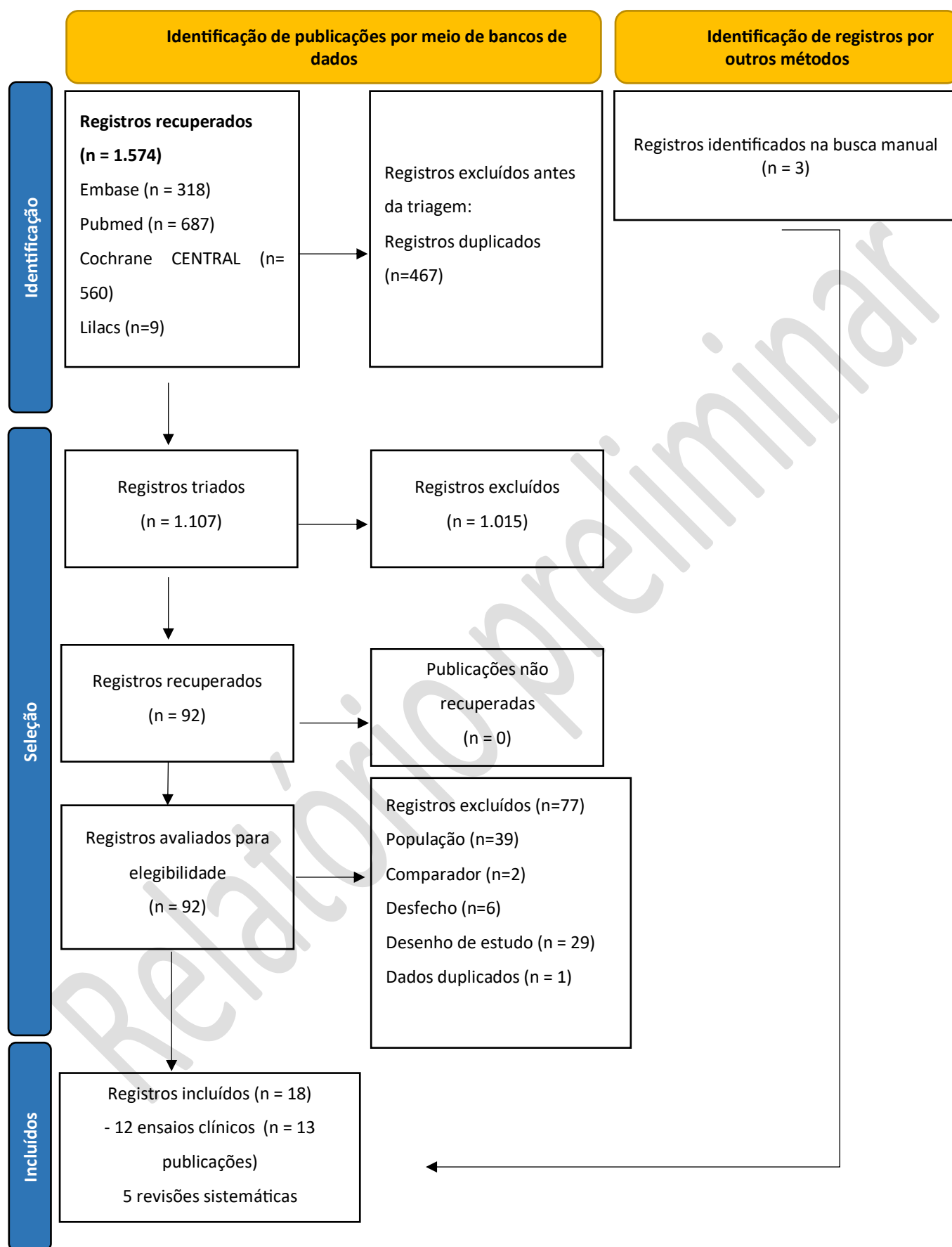


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo Nats

Fonte: Elaboração própria (2025).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Em relação às divergências entre as publicações incluídas pelo demandante, este incluiu seis ECR (7 publicações) e nenhuma revisão sistemática, sendo que três ECR incluídos pelo demandante não foram incluídos no atual parecer por se tratar de estudos onde um dos critérios de inclusão dos participantes era ter o IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$, enquanto que o Nats estabeleceu a linha de corte estabelecida na bula do medicamento, de 27kg/m^2 , conforme explicado anteriormente. O volume diferente de evidência encontrado pelos pareceristas do Nats se deve às diferenças nas buscas sistemáticas (p. ex. estratégias de buscas utilizadas em cada base de dados), critérios de seleção dos registros (p. ex. Nats incluiu apenas estudos com IMC $\geq 27\text{kg/m}^2$) e data de realização da revisão (fevereiro de 2025 pelo Nats vs. maio de 2024 pelo demandante). As divergências entre os estudos incluídos pelo demandante e os estudos incluídos pelo Nats estão descritas no Quadro 5.

Quadro 5. Divergências entre as listas de publicações incluídas pelo demandante e pelo Nats.

Autor, ano	Incluídos pelo demandante	Incluídos pelo NATS	Explicação resumida
Kuamarathurai et al., 2017 (13) e Kuamarathurai et al., 2021 (14) (Estudo AddHope2)	Sim	Não	O estudo utilizou como critério de inclusão o IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$, sendo que o Nats utilizou o corte de IMC $\geq 27\text{kg/m}^2$, de acordo com a recomendação em bula.
Liakos et al., 2018(15)	Sim	Não	O estudo não utilizou IMC para o critério de inclusão, além disso na descrição dos dados basais dos participantes incluídos verificou-se que há participantes com IMC $< 27\text{kg/m}^2$.
Marso et al., 2016 (Estudo LEADER) (16)	Sim	Não	O estudo não utilizou IMC para o critério de inclusão, além disso na descrição dos dados basais dos participantes incluídos verificou-se que há participantes com IMC $< 27\text{kg/m}^2$.
Harder et al., 2004 (17)	Não	Sim	Não consta na lista de estudos incluído ou excluído do demandante. O Nats incluiu por atender aos critérios de elegibilidade (ECR).
Lane et al., 2014 (18)	Não	Sim	Não consta na lista de estudos incluído ou excluído do demandante. O Nats incluiu por atender aos critérios de elegibilidade (ECR).
Miras et al., 2016 (19)	Não	Sim	Não consta na lista de estudos incluído ou excluído do demandante. O Nats incluiu por atender aos critérios de elegibilidade (ECR).
Vanderheiden et al., 2016 (20)	Não	Sim	Não consta na lista de estudos incluído ou excluído do demandante. O Nats incluiu por atender aos critérios de elegibilidade (ECR).
Garvey et al., 2020 (Estudo SCALE insulin) (21)	Não	Sim	Não consta na lista de estudos incluído ou excluído do demandante. O Nats incluiu por atender aos critérios de elegibilidade (ECR).
Yu et al., 2022 (22)	Não	Sim	Não consta na lista de estudos incluído ou excluído do demandante. O Nats incluiu por atender aos critérios de elegibilidade (ECR).
Coelho et al., 2023 (Estudo GLIDE) (23)	Não	Sim	Não consta na lista de estudos incluído ou excluído do demandante. O Nats incluiu por atender aos critérios de elegibilidade (ECR).
Papamargaritis et al., 2024 (Estudo STRIVE) (24)	Não	Sim	Não consta na lista de estudos incluído ou excluído do demandante. O Nats incluiu por atender aos critérios de elegibilidade (ECR).
Shao et al., 2024 (25)	Não	Sim	Não consta na lista de estudos incluído ou excluído do demandante. O Nats incluiu por atender aos critérios de elegibilidade (ECR).
Kirk et al., 2017 (26)	Não	Sim	Não consta na lista de estudos incluído ou excluído do demandante. O Nats incluiu por atender aos critérios de elegibilidade (Revisão Sistemática).
Tsapas et al., 2021 (27)	Não	Sim	Não consta na lista de estudos incluído ou excluído do demandante. O Nats incluiu por atender aos critérios de elegibilidade (Revisão Sistemática).
Konwar et al., 2022 (28)	Não	Sim	Não consta na lista de estudos incluído ou excluído do demandante. O Nats incluiu por atender aos critérios de elegibilidade (Revisão Sistemática).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Autor, ano	Incluídos pelo demandante	Incluídos pelo NATS	Explicação resumida
Aladel et al., 2023 (29)	Não	Sim	Não consta na lista de estudos incluído ou excluído do demandante. O Nats incluiu por atender aos critérios de elegibilidade (Revisão Sistemática).
Xie et al., 2024 (30)	Não	Sim	Não consta na lista de estudos incluído ou excluído do demandante. O Nats incluiu por atender aos critérios de elegibilidade (Revisão Sistemática).

LEGENDA: IMC=índice de massa corporal; ECR=ensaio clínico randomizado.

Fonte: Elaboração própria (2025).

6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos

Considerando os critérios de elegibilidade elaborados pelo Nats, foram incluídos 17 estudos (18 registros), sendo doze ECR e cinco revisões sistemáticas. Abaixo, a descrição dos estudos incluídos. As informações sobre os ECR incluídos estão descritas na Tabela 1.

6.2.1.1. Ensaios clínicos randomizados

O estudo de **Harder et al., 2004** (17), se trata de um ECR duplo cego, controlado por placebo e paralelo conduzido na Dinamarca. Foram incluídos participantes com diabetes mellitus tipo 2, em dieta e/ou monoterapia com sulfoniluréia ou repaglinida, Hb1Ac entre 7 e 12% (ou $\leq 10\%$ para participantes utilizando sulfoniluréia) e $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$. Foram excluídos indivíduos com insuficiência cardíaca classe III ou IV, hipertensão não controlada, creatinina sérica >150 micromol/l ou alanina aminotransferase três ou mais vezes a faixa normal superior. Hipoglicemiantes orais foram descontinuados duas semanas antes do início do estudo. Após a randomização, os participantes receberam liraglutida 0,6mg ou placebo durante 8 semanas.

Lane et al., 2014 (18), conduziram um ECR sem cegamento, paralelo e controlado por placebo em um centro dos Estados Unidos, com duração de 24 semanas. Foram incluídos indivíduos obesos com diabetes mellitus tipo 2 ($HbA1c > 6,5\%$) em terapia intensiva com insulina (regimes de múltiplas injeções diárias de insulina [MDI] basal/bolus, terapia com infusão subcutânea contínua de insulina [CSII] ou insulina U-500, tanto em MDI quanto em CSII). Os participantes receberam liraglutida ou placebo, mantendo a terapia com insulina. O uso de hipoglicemiantes foi permitido em ambos os grupos. O desfecho primário foi a redução na HbA1c após seis meses.

Davies et al., 2015 (31), conduziram o estudo **SCALE** em 126 centros em 9 países. Esse ECR duplo-cego, controlado por placebo e paralelo incluiu participantes adultos com $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ com diabetes mellitus tipo 2 em tratamento com dieta e exercícios físicos isoladamente ou em combinação com 1 a 3 hipoglicemiantes orais (meformina, sulfoniluréia ou tiazolidinediona). Os participantes receberam liraglutida 1,8 ou 3,0mg ou placebo, juntamente com dieta e exercícios físicos e hipoglicemiantes orais. Os três desfechos primários do estudo foram alteração do peso corporal, proporção de indivíduos com perda de peso 5% ou superior e proporção que perdeu 10% ou mais de peso corporal, após 56 semanas.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

O **MDI Liraglutide** (32,33) é um ECR randomizado duplo-cego controlado por placebo e paralelo, conduzido em 14 centros na Suécia, que incluiu indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 em uso de insulina, com Hb1Ac entre 7,5 e 11,5% e IMC entre 27,5 e 45 kg/m². Os participantes receberam liraglutida 0,6mg na semana 1, 1,2mg na semana 2 e 1,8mg a partir da terceira semana ou placebo, até a semana 24. O desfecho primário do estudo foi alteração da Hb1Ac na semana 24. Todos os participantes continuaram o uso da insulina durante o estudo e 68,3 e 72,9% dos participantes utilizaram metformina, no grupo intervenção ou placebo, respectivamente.

O ECR duplo-cego, paralelo e controlado por placebo **GRAVITAS** (19) foi conduzido em 5 centros no Reino Unido. Adultos com diabetes mellitus tipo 2 (HbA1c > 6,5% ou > 48 mmol/mol) e obesidade, com histórico de cirurgia bariátrica (*bypass* gástrico em Y de Roux e gastrectomia *sleeve* vertical), foram randomizados para receber liraglutida 1,8 mg ou placebo, ambos associados a uma dieta de baixa caloria visando um déficit de 500 kcal por dia, durante 26 semanas. O desfecho primário foi a redução na HbA1c.

O estudo de **Vanderheiden et al., 2016** (20) foi conduzido nos Estados Unidos, em um único centro. O ECR duplo-cego, paralelo e controlado por placebo avaliou os efeitos da liraglutida 1,8 mg em indivíduos adultos obesos com diabetes mellitus tipo 2 (HbA1c entre 7,5% e 11%) que utilizavam doses superiores a 1,5 U/kg/dia de insulina. Em ambos os grupos, os pacientes continuaram com a terapia com insulina. O desfecho primário foi a mudança na HbA1c.

O estudo de **Matikainen et al., 2018** (34), é um ECR cego paralelo com 16 semanas de duração conduzido em um centro da Finlândia. Foram incluídos indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, IMC entre 27 e 40 kg/m², com tratamento não medicamentoso ou em uso de metformina, idade entre 30 e 75 anos, triglicerídeos entre 1,0 e 4,0mmol/L e LDL-colesterol abaixo de 4,5mmol/L. Foram excluídos indivíduos em uso de outros antidiabéticos, com pressão arterial não controlada, entre outros. Todos os indivíduos incluídos utilizaram metformina e estatina durante o período do estudo. Participantes receberam liraglutida 1,8mg ou placebo durante 16 semanas.

O estudo **SCALE insulin** (21) foi conduzido em adultos com diabetes mellitus tipo 2 (Hb1Ac entre 6 e 10%), IMC≥27kg/m², utilizando insulina há pelo menos 90 dias e em uso de 2 ou mais antidiabéticos orais. O ECR duplo-cego controlado foi conduzido em 53 centros de diferentes países e indivíduos receberam durante 56 semanas liraglutida 3,0mg (iniciando com 0,6mg e com escalonamento de 0,6mg por semana) ou placebo, juntamente com terapia comportamental intensiva (dieta hipocalórica, exercícios físicos e sessões de aconselhamento). Os desfechos primários foram redução do peso corporal e número de participantes que perderam pelo menos 5% do peso corporal.

O estudo de **Yu et al., 2022** (22) é um ECR paralelo, com duração de 12 semanas, realizado em um único centro em Beijing. Participaram do estudo indivíduos com idades entre 18 e 65 anos, diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 (HbA1c ≥ 6,5%), que já estavam sendo tratados com hipoglicemiantes, mas não com mudança no estilo de vida, e apresentavam IMC superior a 28 kg/m². Os participantes foram randomizados para receber liraglutida (sendo 2 indivíduos receberam 0,6 mg, 16 receberam 1,2 mg e 29 receberam 1,8 mg) ou para adotar mudanças no estilo de vida, por meio de dieta e exercícios. O uso de hipoglicemiantes foi permitido em ambos os grupos. Os desfechos primários incluíram

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

questionários, medidas físicas, exames de sangue, tomografia computadorizada de espectro de energia e análise da composição corporal.

O estudo **GLIDE** (23) foi realizado com adultos (18 a 70 anos) com IMC entre 30 e 50 kg/m² e diabetes mellitus tipo 2 (HbA1c \geq 48 mmol/mol e $<$ 97 mmol/mol). Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que controlavam os níveis glicêmicos por meio da dieta foram excluídos. O ECR duplo cego, paralelo e controlado por placebo avaliou os efeitos da liraglutida 1,8 mg em comparação ao placebo, 6 semanas após cirurgia laparoscópica. O desfecho primário foi o controle glicêmico, medido pela alteração na HbA1c.

O **STRIVE** (24) foi um estudo multicêntrico realizado na Irlanda e no Reino Unido, com indivíduos de 18 a 75 anos, IMC \geq 35 kg/m² e diagnóstico de pré-diabetes/diabetes mellitus tipo 2, hipertensão ou apneia do sono. O ECR, sem cegamento, avaliou os efeitos de serviços especializados de controle de peso em comparação com os mesmos serviços associados ao uso de liraglutida 3 mg. O uso de hipoglicemiantes, estatinas e anti-hipertensivos foi permitido em ambos os grupos. O único desfecho relatado para o subgrupo com diabetes mellitus tipo 2 foi a redução da HbA1c.

O estudo conduzido na China por **Shao et al., 2024** (25) incluiu indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 não controlada (HbA1c $>$ 7%), circunferência abdominal superior a 90 cm para homens e 85 cm para mulheres, e IMC \geq 28 kg/m². Este ECR controlado de 12 semanas comparou a liraglutida 1,8 mg associado ao tratamento convencional, que inclui metformina 1 g, dieta e exercícios, com o uso de somente tratamento convencional.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Tabela 1. Características basais dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Autor, ano	Estudo	Local (Número de centros)	Alternativas comparadas	N	Homens (%)	Idade média (anos)	Tempo de diabetes (anos)	IMC (kg/m²)	Hb1Ac (%)	Peso corporal (kg)
Harder, 2004 (17)		NR	Liraglutida 0,6mg	21	52	60,1 (6,7)	4,5 (6,4)	36,8 (4,6)	7,4 (1,0)	106,9 (2,9)
			Placebo	12	8	60,1 (6,7)	3,3 (3,4)	36,1 (3,4)	7,7 (4,6)	98,0 (3,8)
Lane, 2014 (18)		EUA (1)	Liraglutida 0,6 a 1,8	21	29	59 (11,8)	17,7 (7,1)	39,6 (6,4)	7,8 (0,7)	111,9 (24,7)
			Placebo	16	39	60,8 (9,7)	16,4 (7,2)	42,6 (6)	7,8 (0,7)	130,6 (16)
Davies, 2015 (31)	SCALE	França, Alemanha, Israel, África do Sul, Espanha, Suécia, Turquia, Reino Unido e EUA (153)	Liraglutida 3,0 mg	423	52,0	55,0 (10,8)	7,5 (5,65)	37,1 (6,5)	7,9 (0,8)	105,7 (21,9)
			Liraglutida 1,8mg	211	51,2	54,9 (10,7)	7,4 (5,16)	37,0 (6,9)	8,0 (0,8)	105,8 (21,0)
			Placebo	212	45,8	54,7 (9,8)	6,7 (5,07)	37,4 (7,1)	7,9 (0,8)	106,5 (21,3)
Lind, 2015 (33)	MDI Liraglutide	Suécia (14)	Liraglutida 1,8mg	63	63,5	63,8 (8,2)	17,3 (7,7)	33,7 (4,3)	9,0 (1,0)	98,8 (14,1)
Ahmadi, 2018 (32)			Placebo	59	66,1	63,6 (7,7)	17,0 (8,2)	33,5 (4,0)	9,1 (1,1)	99,8 (14,8)
Miras, 2016 (19)	GRAVITAS	Reino Unido (5)	Liraglutida 1,8mg	53	38	55 (50–61) ***	16,4 (7)	36,1 (7,8)	7,9 (1,4)	100,7 (20,7)
			Placebo	27	48	57 (52,0–64,0) ***	19,6 (8)	37 (7,7)	7,4 (0,8)	103,5 (27)
Vanderheiden, 2016 (20)		EUA (1)	Liraglutida 1,8mg	35	34,3	52,8 (8,1)	16	40,7 (6,7)	9 (1,2)	114,6 (21,4)
			Placebo	36	38,9	55,5 (6,6)	18	41,6 (10,4)	8,9 (1)	116,1 (26,6)
Matikainen, 2018 (34)		Finlândia (1)	Liraglutida 1,8mg	15	86,7	62 (2)	7,8 (4,7)	31,8 (3,4)	7,0 (1,0)	98,6 (11,0)
			Placebo	7	42,8	63 (2)	5,9 (6,5)	33,0 (4,1)	6,3 (0,3)	92,0 (7,4)
Garvey, 2020 (21)	SCALE insulin		Liraglutida 3,0mg	198	45,5	55,9 (11,3)	7,8 (4,7)	31,8 (3,4)	7,0 (1,0)	100,6 (20,8)
			Placebo	198	50	57,6 (10,4)	5,9 (6,5)	32,3 (4,1)	6,3 (0,3)	98,9 (19,9)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Yu, 2022 (22)			Pequim (1)	Liraglutida 0,6 a 1,8mg	47	48,9	51,1 (10,8)	2 (0-6,3)	31,1 (4,1)	8,4 (1,8)	87,27 (14,5)
				Mudança no estilo de vida	38	65,8	50 (11,4)	3 (0-8)	32,7 (3,8)	7,9) (0,8)	89,4 (14,7)
Coelho, 2023 (23)	GLIDE	Reino Unido (3)		Liraglutida 1,8mg	13	23,1	53,5 (8,3)	4 (1-8) ***	39,9 (35,2-46,1) ***	6,3 (6-7,5) ***	101 (94,3-128,5)***
				Placebo	14	21,4	51,2 (8,6)	3 (2-5) ***	34,8 (32,1-42,9) ***	7,2 (6,5—8,1) ***	103,1 (87,1-116)***
Papamargaritis, 2024 (24)	STRIVE	Irlanda e Reino Unido (multicêntrico)		Liraglutida 3,0mg	98	66,5*	53,5 (5,3)*	NR	46,2 (7,8)*	7,4 (1,5)	129 (25,3)*
				Serviços especializados de controle de peso	41	59,9*	51,8 (10,8)*		45,5 (7,3)*	7,3 (1,1)	127,1 (21,4)*
Shao, 2024 (25)				Liraglutida 1,8mg	30	53,3	49 (7,2)	9 (2,5)	32,2 (2,1)	8,8 (0,7)	
				Tratamento convencional	30	56,6	48,9 (3,2)	8,9 (3,2)	32,2 (2)	8,7 (0,7)	

IMC= índice de massa corporal. Hb1Ac = hemoglobina glicada. *Referente a população geral o braço da liraglutida (n=260) e placebo (n=132), que inclui pacientes sem diabetes. **dados de média (erro padrão) *** Dados de mediana (intervalo interquartil).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

6.2.1.2. Revisões sistemáticas

As cinco revisões sistemáticas incluídas neste relatório reportaram desfechos de comparação da liraglutida *versus* placebo. No entanto estas não foram utilizadas neste parecer para a síntese da evidência, considerando que todas divergiram com relação aos critérios de inclusão, além de apresentarem uma qualidade metodológica baixa ou criticamente baixa. O estudo de Kirk et al. 2017 avaliou a eficácia e segurança do uso de agonistas de GLP-1 para a perda de peso na população obesa, sendo um subgrupo a população com diabetes mellitus tipo 2. No entanto incluiu somente um ECR para essa análise (incluído no atual parecer). O estudo de Tsapas et al., 2021 avaliou diversos medicamentos para diabetes mellitus tipo 2, e conduziu uma análise de subgrupo para a população obesa considerando somente um desfecho, redução do peso corporal, não deixando claro quais estudos utilizou para essa análise. Konwar et al., 2022 restringiram a dose da liraglutida a 3,0mg, portanto incluíram apenas 2 ECR (incluídos no atual parecer). Dos cinco estudos incluídos na revisão sistemática de Aladel et al., 2023, apenas um atendeu ao PICOS da atual demanda e foi incluído no parecer. A meta-análise em rede de Xie et al. 2024 avaliou a eficácia e a segurança de 7 agonistas do receptor GLP-1 em pacientes com obesidade ou sobrepeso associado a uma comorbidade e incluiu apenas 1 ECR com a comparação liraglutida vs. placebo, incluído no atual parecer. A descrição detalhada dos estudos e a avaliação da sua qualidade metodológica encontra-se no **Apêndice 4**.

6.2.2 Síntese dos resultados

A avaliação dos efeitos da tecnologia teve como foco os resultados provenientes dos 12 ECR bem como em meta-análises diretas adicionais conduzidas pelo NATS para as comparações de interesse e considerando os subgrupos populacionais deste relatório (população com sobrepeso/obesidade e diabetes mellitus tipo 2). Para as meta-análises diretas, o NATS considerou os dados brutos disponíveis nos artigos originais (ECR) publicados ou seus materiais suplementares; se necessário, cálculos adicionais para conversão de unidades de dispersão (p. ex. erro padrão ou 95% IC reportado nos estudos para SD ou imputação de dados). As meta-análises foram conduzidas no software R. Um dos estudos não foi incluído nas meta-análises por não trazer valores de IC ou DP nos seus resultados (Lane et al., 2014).

6.2.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Não houve estudos incluídos avaliando o MACE. Os desfechos clínicos reportados de maneira comparativa nos ECR e considerados nessa seção foram: medidas antropométricas (como redução do peso corporal, do IMC e da circunferência abdominal) parâmetros metabólicos (perfil glicêmico e perfil lipídico) e redução da pressão arterial. As meta-análises conduzidas pelo Nats foram apresentadas em subgrupos conforme a dose diária da liraglutida (até 0,6mg, entre 0,6 e 1,8mg ou 3,0mg). No entanto o foco da discussão e apresentação dos resultados foi nos subgrupos onde houve

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

um escalonamento até 1,8 ou até 3,0mg, o que reflete a recomendação em bula e a prática clínica. Um dos ECR incluídos (SCALE) avaliou o uso da liraglutida em duas diferentes doses (1,8 e 3,0mg), portanto as análises foram apresentadas separadamente nos subgrupos. Para cálculos estatísticos o número amostral do grupo placebo desse estudo, foi dividido igualmente entre os dois grupos. Para os desfechos primários, quando detectada alta heterogeneidade nos resultados, foram feitas análises em subgrupo considerando separadamente estudos onde todos os pacientes recebiam insulina concomitantemente.

Medidas antropométricas

Redução do peso corporal

Esse desfecho foi relatado em seis dos ECR incluídos, sendo um dos estudos (SCALE) avaliou duas doses diferentes de liraglutida (1,8mg e 3,0mg), enquanto que os outros seis estudos avaliaram doses de até 1,8mg. De acordo com a meta-análise conduzida pelos pareceristas (Figura 2), a liraglutida levou a uma redução no peso corporal com uma diferença de média (DM) de -2,09 [-3,32; -0,86]. Na análise de subgrupo conforme dose da liraglutida, a redução do peso corporal ocorreu para os grupos de doses até 1,8mg ou 3,0mg, levando a uma DM de -2,21 [-3,39; -1,02] e -4,00 [-5,28; -2,72], respectivamente. Uma análise de subgrupo foi conduzida (Figura A1 - Apêndice 5), considerando estudos em pacientes em uso concomitante de insulina ou não, sendo a redução de peso corporal significativa para ambos os grupos (DM=-3,36 [-4,67; -2,05] e DM=-1,61 [-3,13; -0,08], respectivamente).

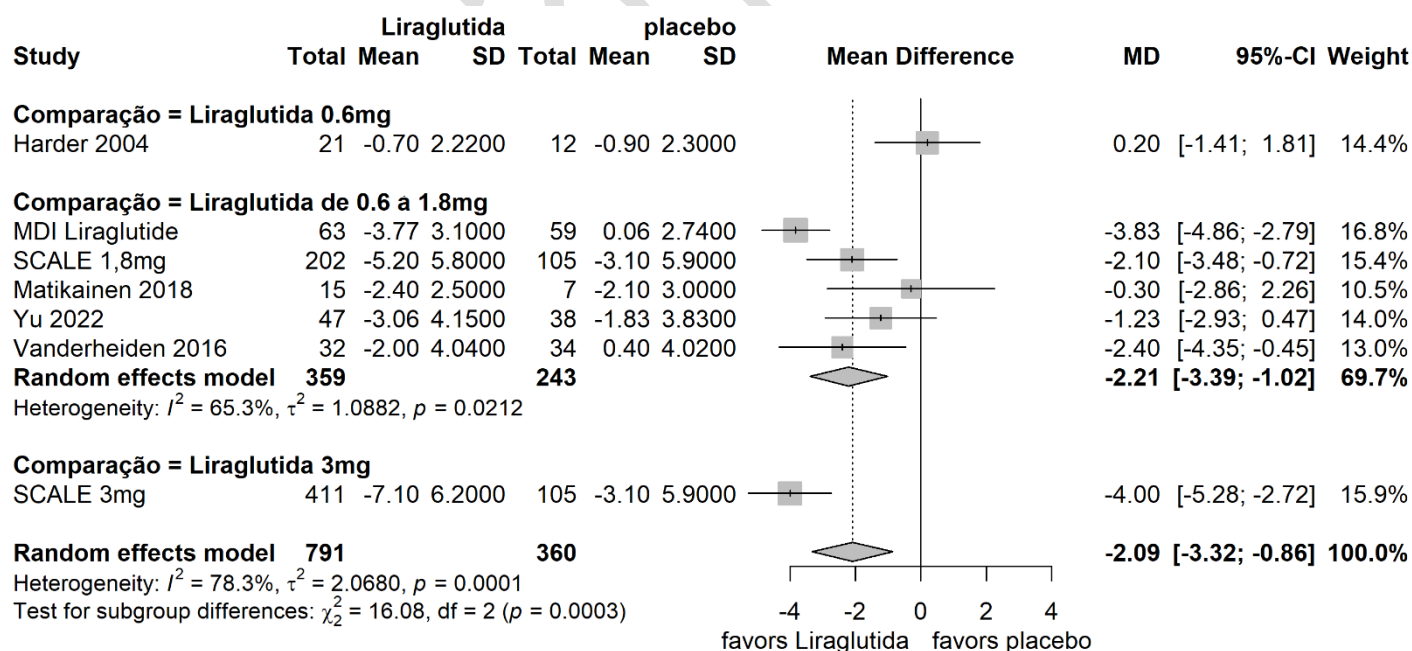


Figura 2. Meta-análise para o desfecho redução do peso corporal.

Legenda: MD=diferença de média; CI=intervalo de confiança.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Dois ECR (SCALE e SCALE insulin) apresentaram os desfechos dicotômicos avaliando quantos pacientes atingiram redução do peso corporal. O desfecho redução $\geq 5\%$ do peso corporal com o uso da liraglutida versus placebo obteve um risco relativo (RR) de 2,53 [1,89; 3,38] (Figura A2 - Apêndice 5). Os mesmos dois ECR avaliaram a redução $\geq 10\%$ do peso corporal, sendo que com o uso da liraglutida versus placebo o RR foi de 3,66 [2,38; 5,62] (Figura A3 - Apêndice 5).

Redução do IMC

Cinco ECR foram incluídos nessa meta-análise, sendo que no estudo de SCALE dois grupos utilizaram doses diferentes de liraglutida (1,8mg ou 3,0mg). A redução do IMC foi maior no grupo liraglutida comparado ao grupo placebo (DM = -0,92 [-1,29; -0,54]). Nas análises de subgrupo, a diferença de média considerando os estudos até 1,8mg foi de -0,80 [-1,21; -0,40], favorecendo a liraglutida. No entanto a heterogeneidade foi elevada, o que pode ter ocorrido pelos mesmos motivos já reportados anteriormente. Na dose de 3,0mg, a DM foi -1,40 [-1,84; -0,96], também favorecendo o uso da liraglutida (Apêndice 5 - figura A4). Na análise de subgrupo, considerando estudos com ou sem insulina em todos os pacientes, os resultados permaneceram significativos para a liraglutida em ambos os grupos (Apêndice 5 - figura A5).

Redução da circunferência abdominal

Cinco ECR avaliaram esse desfecho (o estudo SCALE avaliou 2 doses diferentes de liraglutida – 1,8 e 3,0mg), sendo o grupo da liraglutida teve uma maior redução da circunferência abdominal quando comparado ao placebo, com uma DM de -1,76 [-3,17; -0,36]. Nos subgrupos avaliados a DM foi significativamente maior para a liraglutida na dose de 0,6 a 1,8mg (-2,12 [-3,02; -1,23]), e para doses de 3,0mg (DM -3,80 [-5,11; -2,49]) (Apêndice 5 - Figura A6).

Redução da hemoglobina glicada

Sete ECR avaliaram o desfecho redução da Hb1Ac (%), sendo que um dos estudos avaliou duas doses diferentes da liraglutida (SCALE- doses de 1,8 ou 3,0mg), um estudo (Harder 2004) avaliou somente a dose de 0,6mg e outro estudo (STRIVE) avaliou somente a dose de 3,0mg. Os outros ECR incluídos avaliaram doses entre 0,6 e 1,8mg. A redução nos níveis de Hb1Ac foi de DM=-0,94 [-1,06; -0,81]. Para os subgrupos conforme a dose recebida, observa-se que a redução da porcentagem de Hb1Ac foi maior no grupo liraglutida quando comparada ao placebo em todos os grupos, sendo que a DM nas doses entre 0,6 e 1,8 foi de -0,87 [-1,05; -0,69] e para a dose de 3,0mg foi de -1,03 [-1,21; -0,86]. Os resultados encontram-se na figura abaixo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

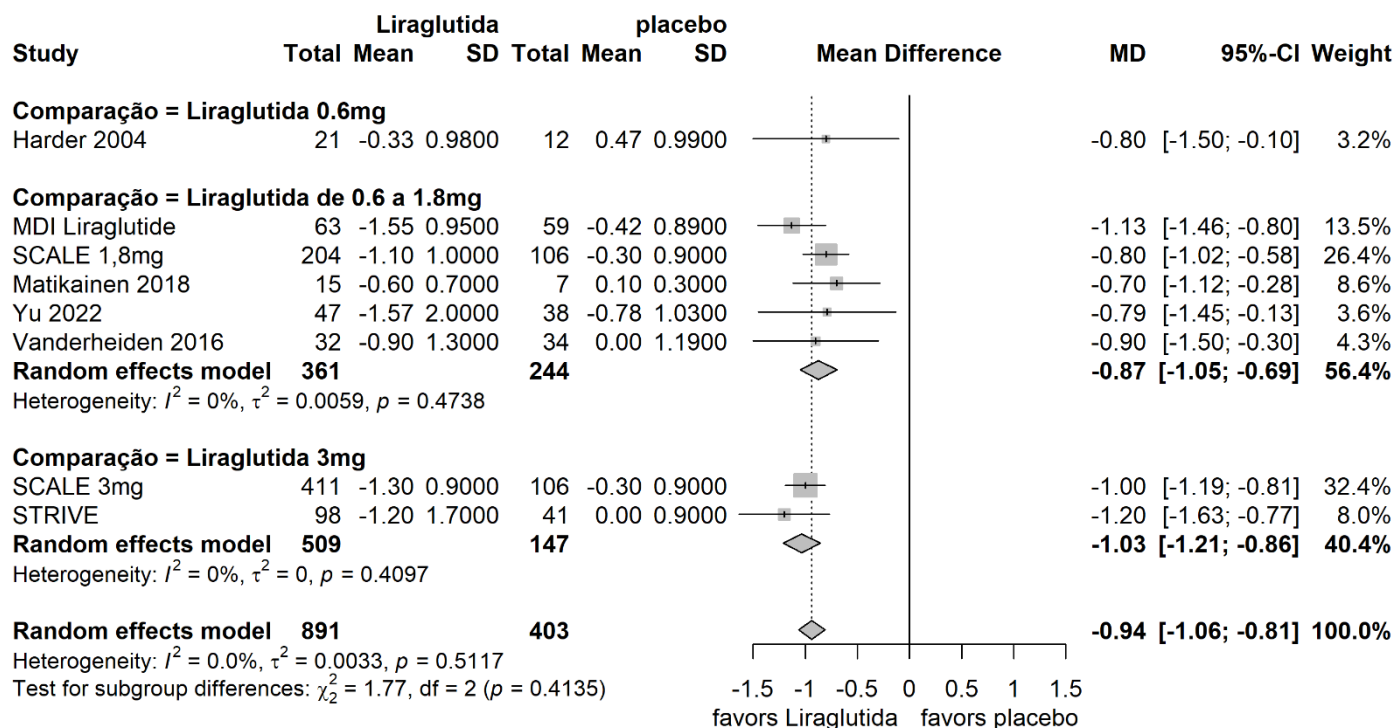


Figura 3. Meta-análise para o desfecho redução da hemoglobina glicada.

Legenda: MD=diferença de média; CI=intervalo de confiança.

Perfil lipídico

Níveis de LDL

Apenas três ECR incluídos avaliaram esse desfecho, sendo todos na dose de liraglutida até 1,8mg vs. placebo. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (DM=-5,51 [-12,13; 1,11]). O resultado da meta-análise está representado na Figura 4.

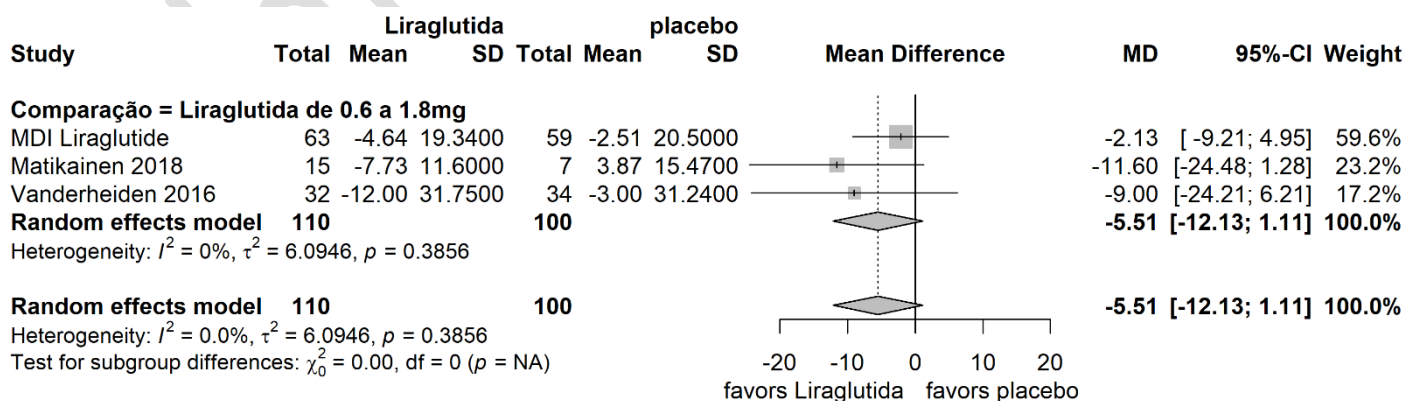


Figura 4. Meta-análise para o desfecho redução dos níveis de LDL (mmol/L).

Legenda: MD=diferença de média; CI=intervalo de confiança

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Três ECR avaliaram a redução dos níveis de colesterol total, sendo todos nas doses de liraglutida de até 1,8mg. A DM encontrada foi de -7,33 [-14,62; -0,03] (Apêndice 5 - Figura A7). Os mesmos estudos avaliaram a alteração nos níveis de HDL (Apêndice 5 - Figura A8), sendo que na meta-análise conduzida pelo Nats não houve diferença significativa entre os grupos (DM=-0,74 [-3,08; 1,61]. Somente dois estudos avaliaram a redução nos níveis de triglicerídeos (Apêndice 5 - Figura A9), não sendo observada diferença significativa entre os grupos avaliados (liraglutida 1,8mg vs. placebo), com DM=-13,00 [-47,75; 21,74].

Redução da pressão arterial

A pressão arterial foi avaliada em 4 ECR, sendo que um dos estudos apresentou grupos de liraglutida nas doses de 1,8 ou 3,0mg (SCALE). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na comparação entre liraglutida vs. placebo para a pressão arterial sistólica (DM=-0,50 [-6,51; 5,52]) ou diastólica (DM=0,63 [-1,13; 2,40]). Os resultados estão representados nas figuras A0 e A11 do Apêndice 5.

6.2.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Foram considerados nessa seção os desfechos eventos adversos gerais, eventos adversos sérios e descontinuação do tratamento por evento adverso. As meta-análises conduzidas pelo Nats foram apresentadas em subgrupos conforme a dose da liraglutida (até 0,6mg, entre 0,6 e 1,8mg ou 3,0mg). Um único ECR manteve as doses de liraglutida constantes durante todo o estudo na dose de 0,6mg (Harder 2004).

Eventos adversos gerais

A Figura A12 do Apêndice 5 apresenta os resultados da meta-análise conduzida pelo Nats em relação a incidências de eventos adversos gerais, sendo que não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos (RR=1,02 [0,98; 1,06].

Eventos adversos sérios

Para a ocorrência de eventos adversos sérios não foram identificadas diferenças significativas entre liraglutida vs. placebo (RR=0,99 [0,67; 1,47]). Nas análises de subgrupo, também não houve diferenças significativas nas diferentes doses avaliadas (até 1,8 ou 3,0mg) (Figura 5).

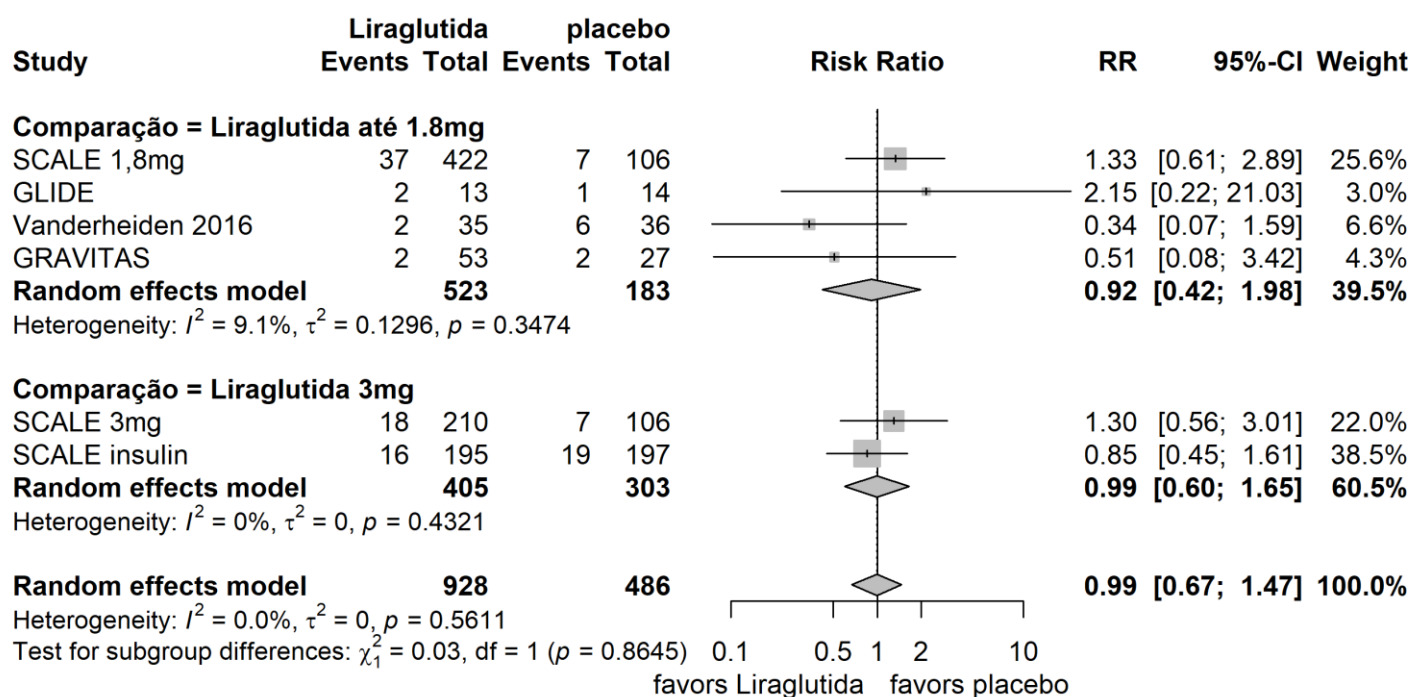


Figura 5. Meta-análise para o desfecho incidência de eventos adversos sérios.

Legenda: RR=risco relativo; CI=intervalo de confiança

Descontinuação por eventos adversos

O risco de descontinuação por eventos adversos foi maior no grupo liraglutida quando comparado ao placebo (RR=2,30 [1,36; 3,90]). Na análise de subgrupos conforme a dose recebida, os resultados não foram significativos para doses até 1,8mg (RR=2,18 [0,97; 4,90]). No entanto, para a dose de 3,0mg observou-se mais descontinuações por eventos adversos no grupo liraglutida (RR=2,39 [1,19; 4,80]). Os resultados estão representados na Figura 6.

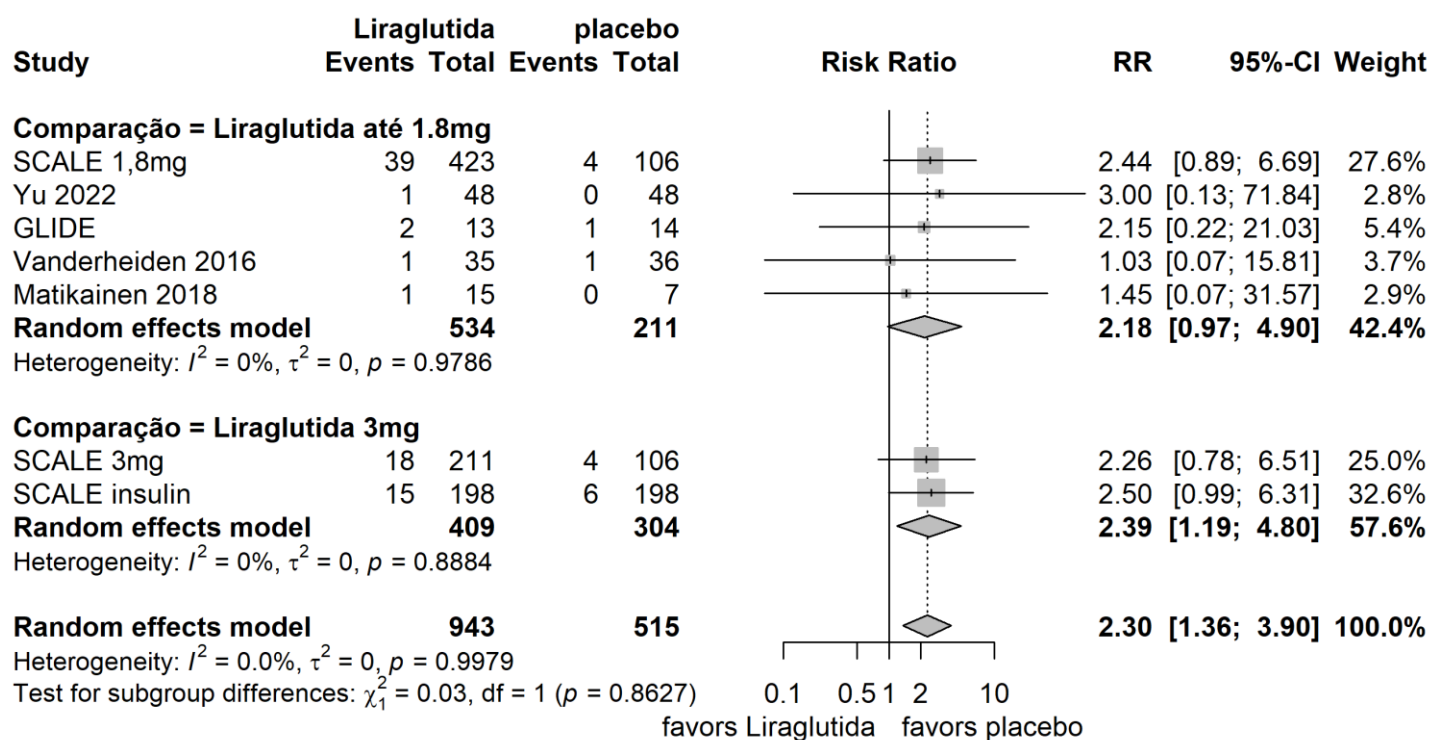


Figura 6. Meta-análise para o desfecho descontinuação por eventos adversos.

6.2.3 Avaliação do risco de viés dos ECR

A ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (Rob.2) (35) da colaboração Cochrane foi utilizada para a avaliação do risco de viés dos desfechos primários dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática. Foram realizadas avaliações para cada desfecho primário. Dois estudos não informaram o processo de randomização (D1), sendo esse domínio considerado como ‘algumas preocupações’ para alguns desfechos. Em um dos estudos apenas o paciente foi cegado e dois estudos não informaram sobre o cegamento, no entanto não foi reportada informação sobre presença ou ausência de desvios de intervenção. Portanto o domínio 2 (D2) foi considerado como de ‘algumas preocupações’ para alguns estudos. Além disso, em um dos estudos mais de 20% dos pacientes do braço do placebo não finalizaram o estudo, foi considerado como ‘algumas preocupações’ (D3). Paralelamente, o domínio (D4) foi considerado ‘alto risco’ para desfechos de segurança neste estudo, por não informar se avaliador foi cegado e se trata de um desfecho subjetivo. Um estudo não apresentou protocolo e outros dois estudos apresentaram desfechos não previstos no protocolo do estudo, portanto foram considerados como ‘algumas preocupações’ no D5.

Desfecho	Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Viés global
Peso corporal	Harder 2004	1				2	Algumas preocupações
	MDI liraglutide 2015	1					Algumas preocupações
	SCALE 2015						Baixo risco
	Vanderheiden 2016						Baixo risco

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Desfecho	Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Viés global
	Matikainen 2018	1	3				Algumas preocupações
	Yu 2022		4	5		6	Alto risco
Hb1Ac	Harder 2004	1				2	Algumas preocupações
	MDI liraglutide 2015	1					Algumas preocupações
	SCALE 2015						Baixo risco
	Vanderheiden 2016						Baixo risco
	Matikainen 2018	1	3				Algumas preocupações
	Yu 2022		4	5		6	Alto risco
	Papamargaritis 2024		4				Algumas preocupações
Níveis de LDL	MDI liraglutide 2015	1					Algumas preocupações
	Vanderheiden 2016						Baixo risco
	Matikainen 2018	1	3			6	Alto risco
Eventos adversos sérios	SCALE 2015						Baixo risco
	Vanderheiden 2016						Baixo risco
	GRAVITAS 2019						Baixo risco
	SCALE insulín 2020						Baixo risco
	GLIDE 2023						Baixo risco
Descontinuação por eventos adversos	SCALE 2015						Baixo risco
	Vanderheiden 2016						Baixo risco
	SCALE insulín 2020						Baixo risco
	Yu 2022		4	5	7	6	Alto risco
	GLIDE 2023						Baixo risco

Legenda: Baixo risco de viés Algumas preocupações Alto risco de viés

Explicação:

1. Não informa como foi realizado à randomização;
2. Não possui protocolo;
3. Apenas o paciente foi cegado;
4. Sem cegamento / não informado;
5. >20% dos pacientes do braço do placebo não terminaram o estudo;
6. Análise não estava prevista no protocolo.
7. Não informa se avaliador foi cegado e se trata de um desfecho subjetivo;

6.2.4 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (36) para os desfechos primários especificados na PICOS e encontrados nos estudos incluídos. A certeza da evidência foi considerada **baixa** para os desfechos redução do peso corporal e eventos adversos sérios, devido à inconsistência e imprecisão dos resultados da meta-análise. Para os desfechos de redução da Hb1Ac e descontinuação por eventos adversos, não foram encontrados motivos para rebaixamento, portanto a certeza da evidência foi considerada **alta**. O desfecho redução dos níveis de LDL resultou em **muito baixa** certeza da evidência devido ao risco de viés e à imprecisão (esta foi considerada muito grave). O detalhamento dos motivos de rebaixamento encontra-se no Quadro 6 e na sua legenda.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Avaliação da Qualidade							Nº de casos / total	Efeito		Qualidade e da evidência	Importância
Nº estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras	Liraglutida	Comparador	95% IC		
Comparação: liraglutida vs. placebo											
Desfecho: redução de peso corporal											
6	ECR	Não grave ^a	Grave ^c	Não grave ^e	Grave ^f	--	791	360	DM= -2,09 [-3,32; -0,86]	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Desfecho: redução nos níveis de Hb1Ac											
7	ECR	Não grave ^a	Não grave ^d	Não grave ^e	Não grave	--	891	403	DM=-0,94 [-1,06; -0,81]	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desfecho: redução dos níveis de LDL											
3	ECR	Grave ^b	Não grave ^d	Não grave ^e	Muito grave ^g	--	110	100	DM=-5,51 [-12,13; 1,11]	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Desfecho: eventos adversos sérios											
5	ECR	Não grave	Grave ^c	Não grave ^e	Grave ^h	--	77/928	2/486	RR=0,99 [0,67; 1,47]	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Desfecho: descontinuação por eventos adversos											
6	ECR	Não grave ^a	Não grave ^d	Não grave ^e	Não grave	--	77/943	16/515	RR=2,30 [1,36; 3,90]	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

LEGENDA:

a: Apesar de alguns estudos apresentarem viés com algumas preocupações ou alto, a maioria do tamanho amostral é oriunda de estudos de baixo risco de viés.

b: Rebaixamento de um nível pois maioria dos dados vem de estudos com risco de viés com algumas preocupações ou alto risco.

c: Heterogeneidade visual na meta-análise com variação na direção da estimativa pontual.

d: Sem rebaixamento pois não houve variação na direção da estimativa pontual dos estudos e houve sobreposição dos intervalos de confiança.

e: Os estudos incluídos avaliaram população também com sobrepeso (IMC≥27). No entanto a média do IMC de todos os estudos incluídos foi acima de 31.

f: Resultado final com amplo intervalo de confiança.

g: Intervalo de confiança cruza a linha da nulidade e baixo tamanho amostral, portanto foi rebaixado em 2 níveis.

h: Intervalo de confiança cruza a linha da nulidade

6.2.5 Evidência complementar

Durante a análise crítica observou-se no relatório do demandante a inclusão de três estudos que não atenderam aos critérios de inclusão do Nats devido ao IMC dos participantes (incluíram indivíduos com $IMC < 27 \text{ kg/m}^2$). No entanto, um dos estudos traz como desfecho o MACE. Como nenhum dos ECR incluídos pelo Nats trazia desfechos sobre eventos

cardiovasculares maiores, utilizamos esse estudo para correlacionar os dados no modelo econômico. Portanto, segue abaixo a descrição do estudo.

Marso et al., 2016 (16), conduziram um ECR multicêntrico em indivíduos acima de 50 anos com diabetes mellitus tipo 2 e alto risco cardiovascular. Os participantes receberam liraglutida (dose máxima de 1,8mg) ou placebo durante 42 a 60 meses e o desfecho primário do estudo foi tempo até a primeira ocorrência de uma das seguintes situações: morte por causa cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. As características do estudo e dos participantes do estudo estão detalhadas na Tabela 2.

Tabela 2. Características basais do estudo LEADER.

Autor, ano	Estudo	Local (Número de centros)	Alternativas comparadas	N	Homens (%)	Idade média (anos)	Tempo de diabetes (anos)	IMC (kg/m ²)	Hb1Ac (%)	Peso corporal (kg)
Marso et al., 2016	LEADER	410 centros em 32 países	Liraglutida 1,8mg	4668	64,5	64,2 (7,2)	12,8 (8,0)	32,5 (6,3)	8,7 (1,6)	91,9 (21,2)
			Placebo	4672	64,0	64,4 (7,2)	12,9 (8,1)	32,5 (6,3)	8,7 (1,5)	91,6 (20,8)

LEGENDA: N=número de participantes; IMC=índice de massa corporal; Hb1Ac=hemoglobina glicada.

A mediana do tempo de uso da liraglutida foi de 3,5 anos e os participantes incluídos tinham doenças cardiovasculares (81,3%), doença renal crônica estágio 3 ou superior (24,7%) ou ambos (15,8%). Para o desfecho primário composto, liraglutida versus placebo levou a um hazard ratio (HR) de 0,87 [0,78 a 0,97] (Figura 7). A morte por causas cardiovasculares foi menor nos participantes que receberam liraglutida versus placebo (HR=0,78 [0,66; 0,93]). Outros desfechos avaliados encontram-se na figura 7 e na Tabela 4.

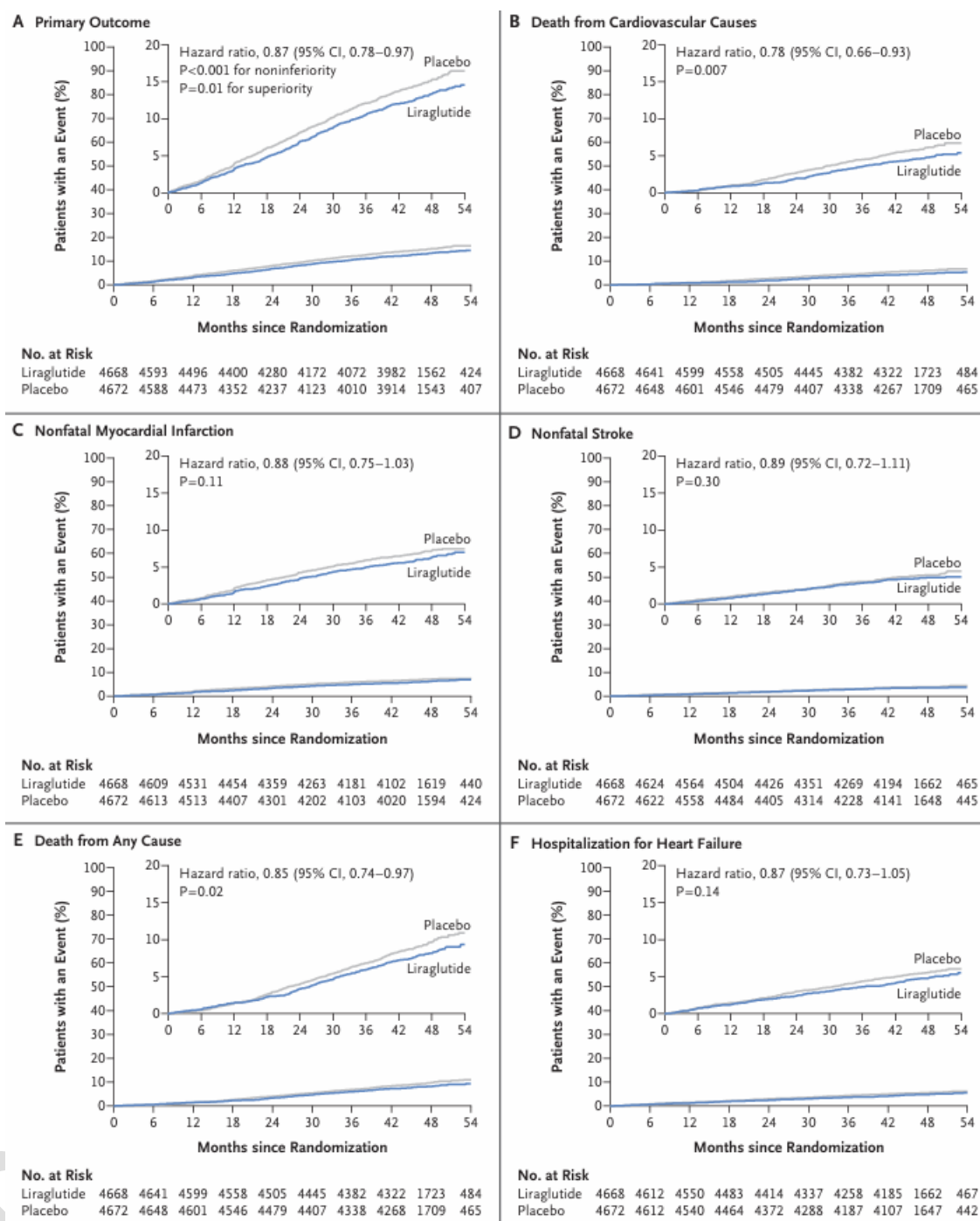


Figura 7. Incidências cumulativas dos desfechos avaliados no estudo LEADER (16).

Tabela 3. Resultados primários e secundário do estudo LEADER (16)..

Desfecho	Liraglutida (n=4.668)	Placebo (n=4.672)	Hazard ratio (IC 95%)
Morte por todas as causas	381 (8,2%)	441 (9,6%)	HR 0,85 (0,74-0,97), p=0,02
Morte por doenças cardiovasculares	219 (4,7%)	278 (6,0%)	HR 0,78 (0,66-0,93), p=0,007
Infarto do miocárdio	292 (6,3%)	339 (7,3%)	HR 0,86 (0,73-1,00), p=0,046

Acidente vascular cerebral	173 (3,7%)	199 (4,3%)	HR 0,86 (0,71-1,06), p=0,16
Revascularização coronariana	405 (8,7%)	441 (9,4%)	HR 0,91 (0,80-1,04), p=0,18
Hospitalização por angina instável	122 (2,6%)	124 (2,7%)	HR 0,98 (0,76-1,26), p=0,87
Hospitalização por insuficiência cardíaca	218 (4,7%)	248 (5,3%)	HR 0,87 (0,73-1,05) p=0,14
Nefropatia	106 (2,3%)	92 (2,0%)	HR 1,15 (0,87-1,52), p=0,33
Retinopatia	268 (5,7%)	337 (7,2%)	HR 0,78 (0,67-0,92), p=0,003

LEGENDA: N=número de participantes; IMC=índice de massa corporal; Hb1Ac=hemoglobina glicada.

6.2.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Com base na evidência encontrada em 12 ECR, liraglutida foi superior ao placebo para pacientes com sobrepeso/obesidade e diabetes mellitus tipo 2, na redução de peso corporal e da Hb1Ac, em doses diárias entre 0,6 e 1,8mg ou de 3,0mg (certeza da evidência baixa e alta para os desfechos citados, respectivamente). Os efeitos foram significativos tanto para pacientes insulinizados como para pacientes sem uso de insulina. Para o desfecho redução dos níveis de LDL não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos liraglutida e placebo (certeza da evidência muito baixa). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no desfecho eventos adversos sérios (certeza da evidência alta). No entanto a descontinuação por eventos adversos foi estatisticamente superior nos pacientes utilizando liraglutida quando comparado ao placebo (certeza da evidência moderada). Na evidência complementar, o ensaio clínico que comparou efeitos cardiovasculares da liraglutida em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, observou-se que a taxa da primeira ocorrência de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal foi menor com liraglutida do que com placebo. Além disso, menos pacientes morreram de causas cardiovasculares no grupo liraglutida.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Análise de custo-efetividade

O **Quadro 7** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação crítica realizada pelos pareceristas do Nats, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (37).

Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Liraglutida+ tratamento padrão versus tratamento padrão	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos com IMC ≥ 30 Kg/m ² , diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovasculares	Inadequado. A indicação proposta do demandante para a avaliação inicial era pacientes com obesidade e DM2, entretanto, no modelo econômico, foi abordado que a população-alvo seria pacientes adultos com IMC ≥ 30 Kg/m ² , diabetes tipo 2 e doença cardiovascular.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ)	Adequado. Entretanto o NATS incluiu também como desfecho anos de vida ganho
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	Toda a vida (por até 60 anos)	Adequado. O horizonte temporal adotado de <i>lifetime</i> é adequado. Entretanto considerando a idade média da população acometida (50-60 anos) nos estudos identificados na síntese de evidências, e a expectativa de vida da população brasileira (76,6 anos), o tempo de seguimento poderia ser menor (ex: 30 anos). (38).
Taxa de desconto	5% para custos	Parcialmente adequado. Não foi relatado no relatório sobre taxa de desconto, somente na planilha de avaliação econômica compartilhada pelo demandante observa-se que aplicou taxa de desconto para custos. Para desfechos não foi aplicado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Os valores de utilidade foram baseados no estudo de Gomes et al., 2006 (39) e Espinoza et al., 2006 (40). O demandante descreveu a análise e estimativa de valores de utilidade para pacientes, com foco em diferentes fases do tratamento e ajustados conforme o progresso da doença e os resultados de QVRS.	Adequado.
Medidas da efetividade	QALY (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade)	Adequado. Incluímos anos de vida ganhos (AVG). O demandante não relata nem no relatório e nem na planilha de AVE compartilhada, a fonte que foi utilizada para estimar as probabilidades de transição no modelo de Markov. (maiores detalhes apresentados na sequência). Ainda os valores utilizados para utilidade no paciente elegível (0,820) são superiores a da população brasileira, sendo importante o ajuste deste dado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos do tratamento, custo dos estados de saúde.	Parcialmente adequado. Para o custo do tratamento, assumiu-se que o paciente iniciaria já na dose de 1,8 mg, não sendo realizada titulação deste no início. Adicionalmente, não foi incluído custo referente ao acompanhamento dos pacientes que tiverem eventos cardiovasculares, somente o custo do evento foi incluído.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Unidade monetária utilizada: real.	Adequado.
Método de modelagem	Markov	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade probabilística multivariada.	Parcialmente adequado. Não foi apresentado a análise de sensibilidade determinística.

O demandante desenvolveu uma análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS comparando a intervenção em questão, isto é, liraglutida+tratamento padrão, versus tratamento padrão. A indicação proposta do demandante para o relatório é para o tratamento de pacientes com obesidade e DM2, entretanto, no modelo econômico, foi abordado que a população-alvo seria pacientes adultos com IMC ≥ 30 Kg/m², diabetes tipo 2 e doença cardiovascular.

De acordo com o demandante, o comparador definido seria o tratamento padrão (que corresponde a mudança de estilo de vida). Ainda, poderia ser incluído como comparador a cirurgia bariátrica, contudo, dado a ausência de evidências comparativas de liraglutida com este procedimento, não foi possível conduzir a avaliação econômica.

O modelo de Markov proposto pelo demandante, contém seis estados de saúde: “sem complicação”, “infarto”, “pós-infarto”, “AVC”, “pós-AVC” e “morte”, conforme demonstrado na **Figura 8** a seguir.

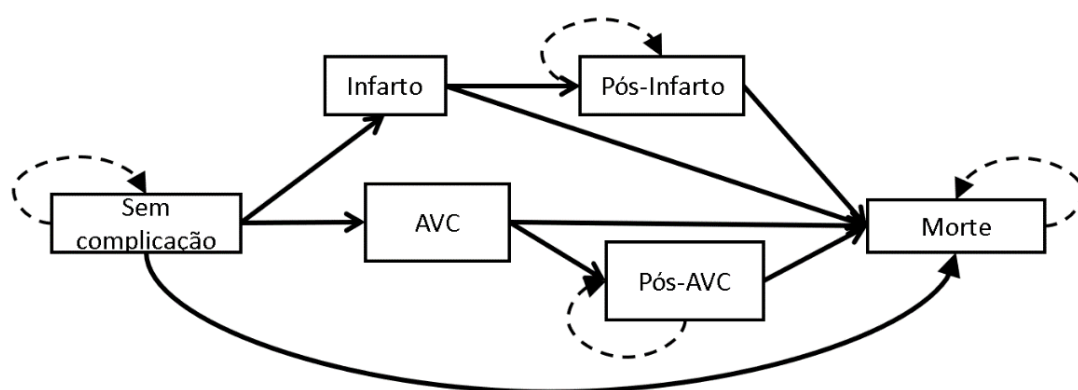


Figura 8. Representação esquemática do modelo proposto pelo demandante.

Fonte: Figura 7 do material do demandante

O demandante trouxe no seu relatório as seguintes probabilidades apresentadas na **Figura 9**. Contudo alguns dados de probabilidade no modelo não foram abordados no relatório, e na planilha compartilhada pelo demandante não é apresentada a origem das probabilidades de transição utilizadas entre os diferentes estados de saúde (**Figura 10** e **Figura 11**).

Parâmetros	Valor utilizado/ Caso base	Fonte
População (SUS)	74,85%	ANS (2024)(102)
População com obesidade	24,30%	Gomes et al 2006
População com três comorbidades	1,20%	Brasil (2024)(101)
QALY Sem complicação intervenção	0,820	Gomes et al (2006)(100)
QALY Infarto intervenção	0,809	Espinoza et al (2022)(103)
QALY AVC intervenção	0,747	Espinoza et al (2022)(103)
QALY Sem complicação comparador	0,820	Espinoza et al (2022)(103)
QALY Infarto comparador	0,809	Espinoza et al (2022)(103)
Perda >5% massa	0,404	Espinoza et al (2022)(103)

Figura 9. Probabilidades apresentadas pelo demandante.

Fonte: Tabela 2 do material do demandante

	Sem complicação	Infarto	Pós-infarto	AVC	Pós-AVC	Morte
Sem complicação	0,970	0,018	0,000	0,010	0,000	0,002
Infarto	0,000	0,000	0,967	0,000	0,000	0,033
Pós-infarto	0,000	0,000	0,967	0,000	0,000	0,033
AVC	0,000	0,000	0,000	0,000	0,973	0,027
Pós-AVC	0,000	0,000	0,000	0,000	0,973	0,027
Morte	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

Figura 10. Probabilidades adotadas no modelo de Markov para liraglutida + tratamento padrão.

Fonte: Planilha compartilhada pelo demandante

	Sem complicação	Infarto	Pós-infarto	AVC	Pós-AVC	Morte
Sem complicação	0,9642	0,0213	0,0000	0,0115	0,0000	0,0030
Infarto	0,0000	0,0000	0,9501	0,0000	0,0000	0,0499
Pós-infarto	0,0000	0,0000	0,9501	0,0000	0,0000	0,0499
AVC	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9501	0,0499
Pós-AVC	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9501	0,0499
Morte	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000

Figura 11. Probabilidades adotadas no modelo de Markov para o tratamento padrão.

Fonte: Planilha compartilhada pelo demandante

O modelo teve ciclos anuais e horizonte temporal por toda a vida (*lifetime*; até 60 anos). Não foi abordado a idade inicial considerada no modelo, para a definição de 60 anos para o *lifetime*. Ainda, conforme demonstrado na planilha da avaliação econômica (não constando no relatório), foi aplicada taxa de desconto de 5% somente para custos.

O demandante relatou que a efetividade da intervenção foi parcialmente capturada pelo parâmetro de perda de peso significativa (>5% da massa corporal), com uma probabilidade de 0,404. Contudo, não fica claro como este dado foi incluído no modelo.

Como desfechos de efetividade, foram selecionados anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ). Os valores de utilidade foram baseados no estudo de Espinoza et al (2022) conduzido no Chile (41). Os valores incluídos foram previamente apresentados na **Figura 9**.

Como custos, foram considerados os custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados ao tratamento (liraglutida) e dos eventos cardiovasculares (AVC e infarto). Custos indiretos não foram considerados.

Para o tratamento com liraglutida+tratamento padrão foi calculado que será feito o uso de 1,8 mg/dia desde o início do tratamento, estimando um valor para o frasco de R\$ 202,47 e um valor total para o ano de R\$ 7.390,16. Para o tratamento padrão considerou que não há custo. Já os custos referentes aos estados de saúde AVC e infarto, são mais bem detalhados na **Figura 12** e **Figura 13** a seguir extraída do material do demandante.

Parâmetros	Custo utilizado em R\$	Fonte
Liraglutida		
Custo da terapia total	R\$ 7.390,16	Farmácia Hospital das Clínicas
Tratamento padrão		
Atividade física e dieta	R\$ 0,00	Consulta a especialista
Custo desfechos		
Custo do IAM	R\$ 7.207,34	SIGTAP/CMED
Diária enfermaria	R\$ 1.500,00	
Diária de unidade de terapia intensiva coronariana	R\$ 1.600,00	08.02.01.021-0
Coronariografia	R\$ 10,00	02.10.01.008-8
Coronariografia + angioplastia + colocação de Stent	R\$ 502,51	04.06.03.002-2
Cirurgia de revascularização do miocárdio	R\$ 1.407,23	04.06.01.120-6
Hemograma	R\$ 28,77	02.02.02.038-0
Glicose	R\$ 12,95	02.02.01.047-3
Ureia	R\$ 12,95	02.02.01.069-4
Gasometria	R\$ 27,80	02.11.08.002-0
Coagulograma	R\$ 19,11	02.02.02.002-9
CK	R\$ 14,72	02.02.01.032-5
CK MB	R\$ 16,48	02.02.01.033-3
Troponina	R\$ 36,00	02.02.03.120-9
Mioglobina (Dosagem de Ferro Sérico)	R\$ 14,04	02.02.01.039-2
ECG	R\$ 36,05	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	R\$ 54,29	02.05.01.003-2
Cintilografia do miocárdio	R\$ 122,56	02.08.01.002-5

Figura 12. Custos incluídos pelo demandante (parte 1).

Fonte: Tabela 3 do material do demandante

Enoxaparina	R\$ 269,75	BR0448982
Alteplase	R\$ 1.566,89	504500101153319
Estreptoquinase	R\$ 51,00	06.03.05.003-4
AAS	R\$ 1,66	506420100042807
Propranolol	R\$ 2,13	531603203118316
Atenolol	R\$ 0,54	5,26216E+14
Sinvastatina	R\$ 16,48	507722506111115
Diltiazem	R\$ 2,93	541819070110606
Captopril	R\$ 3,72	525001806111111
Dinitrato de isossorbida	R\$ 1,29	531601801115314
Custo do AVC	R\$ 7.824,85	SIGTAP/CMED
Diária enfermagem	R\$ 3.300,00	
Diária de unidade de terapia intensiva coronariana - UCO Tipo II	R\$ 1.600,00	08.02.01.021-0
Angioplastia Carótida/Vertebral	R\$ 432,59	04.06.03.001-4
Hemograma	R\$ 53,43	02.02.02.038-0
Glicose	R\$ 24,05	02.02.01.047-3
Ureia	R\$ 24,05	02.02.01.069-4
Gasometria	R\$ 11,12	02.11.08.002-0
Coagulograma	R\$ 35,49	02.02.02.002-9
CK	R\$ 7,36	02.02.01.032-5
CK MB	R\$ 8,24	02.02.01.033-3
Troponina	R\$ 18,00	02.02.03.120-9
Mioglobina (Dosagem de Ferro Sérico)	R\$ 7,02	02.02.01.039-2
ECG	R\$ 15,45	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	R\$ 6,79	02.05.01.003-2
TC de crânio	R\$ 38,98	02.06.01.007-9
Ressonância Magnética de Crânio	R\$ 161,25	02.07.01.006-4
Doppler de carótidas	R\$ 190,31	02.10.01.013-4
Enoxaparina	R\$ 269,75	BR0448982
Alteplase	R\$ 1.566,89	504500101153319
Estreptoquinase	R\$ 51,00	06.03.05.003-4
AAS	R\$ 3,08	506420100042807

Figura 13. Custos incluídos pelo demandante (parte 2).

Fonte: Tabela 3 do material do demandante

Em relação a análise de sensibilidade, esta foi conduzida considerando-se como limites inferior e superior àqueles determinados pelo IC 95% de cada parâmetro, quando disponível, ou uma variação de $\pm 15\%$ a 20% em relação ao cenário base, quando o IC não se encontrava disponível. Não foi realizada análise de sensibilidade determinística.

Os resultados estão detalhados na **Figura 14** a seguir. O resultado da análise apresenta uma razão custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 22.205 por AVAQ ganho.

	Custo total	Efetividade (QALY)
Liraglutida	R\$ 123.628	35,58
Tratamento padrão	R\$ 2.821	30,14
Incremental	R\$ 120.807	5,44
RCEI	R\$ 22.205	

Figura 14. Resultado da análise de custo-efetividade.

Fonte: Tabela 4 do material do demandante

De acordo com o demandante, há uma certa consistência nos resultados obtidos pela análise de sensibilidade probabilística (**Figura 15**).

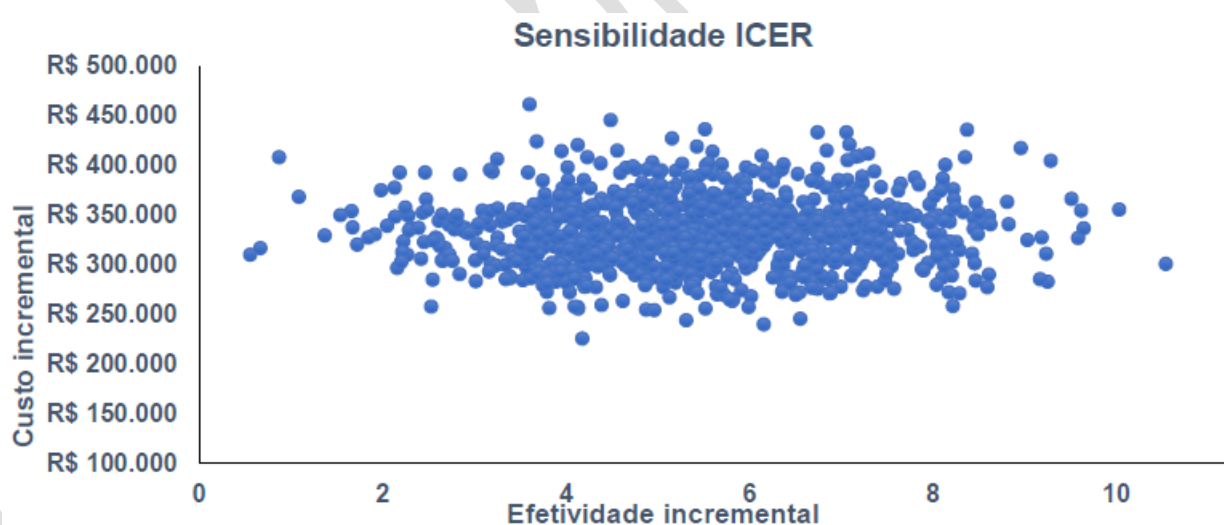


Figura 15. Resultado da análise de sensibilidade probabilística.

Fonte: Figura 8 do material do demandante

7.1.1 Análise crítica do NATS

O Nats realizou uma análise crítica do relatório do demandante. Os principais pontos de atenção estão descritos a seguir.

- i) O demandante trouxe como indicação proposta no relatório que seria avaliado a tecnologia para pacientes com obesidade e DM2, entretanto, no modelo econômico, foi abordado que a população-alvo seria pacientes adultos com IMC ≥ 30 Kg/m², diabetes tipo 2 e doença cardiovascular.
- ii) De acordo com a bula de liraglutida (10), a dose inicial para todos os pacientes é de 0,6 mg ao dia e deve ser aumentada para 3,0 mg em incrementos de 0,6 mg com intervalos de pelo menos uma semana (0,6 mg; 1,2 mg; 1,8 mg; 2,4 mg; e 3,0 mg). O demandante considerou que o paciente já inicia a dose com 1,8 mg, e considerou como dose máxima permitida no modelo de 1,8 mg. O NATS refez os cálculos para o tratamento, assumindo que o paciente fará esse aumento gradual no início do tratamento, e considerou como dose máxima até 3,0 mg (análise adicional), conforme consta em bula, e conforme alinhado com a prática dos especialistas. Ainda, foi feito uma análise de sensibilidade considerando a dose máxima até 1,8 mg (análise principal).
- iii) Não foram atribuídos custos para o estado de saúde do paciente “sem complicação”, “pós-infarto” ou “pós-AVC”. Desta forma, o NATS incluiu estes custos no modelo.
- iv) O modelo foi construído com 7 estados de saúde, contudo as probabilidades utilizadas para as transições entre os estados não são abordadas no relatório, e não é mencionado as fontes adotadas para os valores de probabilidade na planilha enviada pelo demandante.
- v) O demandante não considerou no modelo que os pacientes com AVC ou infarto podem progredir para um segundo evento cardiovascular. Assumiu-se no modelo deles que a probabilidade de uma paciente transitar de um evento cardiovascular para outro evento é 0.
- vi) O demandante considerou somente taxa de desconto de 5%, para custos.
- vii) O documento “Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas”(43) ainda recomenda, quando possível, o ajuste de parâmetros de utilidade quando o valor de utilidade para uma determinada condição de saúde não estiver disponível para coortes realizadas no Brasil, é possível utilizar dados de outros países desde que seja feito um ajuste por meio de um multiplicador.
- viii) O demandante não testou os parâmetros de probabilidade na análise de sensibilidade probabilística.
- ix) O demandante não realizou análise de sensibilidade determinística.

Considerando os comentários anteriores, o Nats realizou uma análise complementar, tomando como base a planilha da avaliação econômica disponibilizada pelo demandante, e realizando exclusivamente as seguintes alterações:

- i) **Custo do tratamento:** Nats considerou que o paciente inicia o tratamento com 0,6 mg/dia de liraglutida e a cada semana é feito o aumento gradual da dose, chegando à dose de manutenção de 1,8 mg (Análise 1) ou 3,0 (Análise 2) (Tabela 4). Assim, o custo do tratamento no ano 1 difere do custo nos demais anos. Ainda, foi incluído o custo da agulha.

Tabela 4. Custo do tratamento, assumindo que a dose estimada possa chegar até 3,0 mg (Análise 2)

Tempo	Dose semanal	Apresentação	Preço unitário	Custo proposto
Ano 1 = R\$ 7.549,38				
Semana 1	0,6 mg	Liraglutida 6 mg/mL – frasco contendo 3 mL	R\$ 202,47	R\$ 46,57
Semana 2	1,2 mg			R\$ 95,16
Semana 3	1,8 mg			R\$ 141,73
Semana 4	1,8 mg ¹			R\$ 141,73
Semana 5-52	1,8 mg ¹			R\$ 6.802,99
Agulha – 4 mm	1 por aplicação	Agulha para caneta de insulina Novofine® G32 4 descartável	0,88	R\$ 321,20
Ano 2 em diante = R\$ 7.711,36				
Semana 1 a 52	3,0 mg ¹	Liraglutida 6 mg/mL – frasco contendo 3 mL	R\$ 202,47	R\$ 7.390,16
Agulha – 4 mm	1 por aplicação	Agulha para caneta de insulina Novofine® G32 4 descartável	0,88	R\$ 321,20

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** Na análise de sensibilidade considerou-se que na semana 4 o paciente usaria 2,4 mg, e da quinta semana em diante 3,0 mg, totalizando no primeiro ano R\$ 12.163,67; e no segundo ano em diante R\$ 12.637,45.

- ii) **Custo dos estados de saúde:** o NATS incluiu custos para os estados de saúde “sem complicação”, “pós-infarto”, ou “pós-AVC”. Para o primeiro estado de saúde, assumiu-se que o paciente realizaria 2 consultas por ciclo para acompanhamento, resultando em R\$ 20,00 por ciclo. Já para os estados de pós-infarto ou pós-AVC, assumiu-se os custos do acompanhamento apresentado no relatório nº 677/2021 (44) (R\$ 735,00), sendo realizado a atualização pelo IPCA/IBGE para fevereiro de 2025 (R\$ 954,19).
- iii) **Probabilidade entre os estados de saúde:** Como não foram identificados estudos na síntese de evidências que abordassem o desfecho MACE, utilizamos as probabilidades de transição entre os estados de saúde para o braço intervenção e comparador com base no estudo de Marso et al. (2016) (16). Embora esse estudo não tenha atendido aos critérios de elegibilidade—pois incluía apenas pacientes com DM2 e alto risco

cardiovascular, sem considerar o IMC como critério—ele foi adotado como referência para o modelo, uma vez que a média de IMC da população analisada ($IMC = 32,5 \pm 6,3$) caracteriza pacientes com obesidade.

- iv) Adicionalmente, a **probabilidade de mortalidade** foi definida com base no maior valor identificado, seja aquele reportado no estudo de Marso et al. (2016) (16) ou a mortalidade específica por idade, conforme os dados do IBGE. Para a extração dos dados da tábua de mortalidade, consideramos uma idade inicial de 50 anos no modelo, em alinhamento com a idade média observada na síntese de evidências."
- v) Além disso, consideramos que a probabilidade de um paciente que sofreu infarto ou AVC apresentar um segundo evento cardiovascular era semelhante à do primeiro evento. No modelo do demandante, assumia-se que o paciente não teria risco cardiovascular (probabilidade = 0).

Os dados de probabilidade incluídos no modelo do NATS, são apresentados na **Tabela 5** a seguir:

Tabela 5. Parâmetros atualizados na análise complementar feita pelo Nats

Parâmetro	Estimativa	Referência
Probabilidade de morte por todas as causas	Comp: 0,025 Int: 0,021	Marso et al. (2016) (16)
Probabilidade de sem complicação → infarto	Comp: 0,019 Int: 0,016	Marso et al. (2016) (16)
Probabilidade de sem complicação → AVC	Comp: 0,011 Int: 0,010	Marso et al. (2016) (16)
Probabilidade de AVC → infarto	Comp: 0,019 Int: 0,016	Assumiu-se o mesmo de sem complicação → infarto
Probabilidade de infarto → AVC	Comp: 0,011 Int: 0,010	Assumiu-se o mesmo de sem complicação → AVC
Redução de DCV com Liraglutida	0,021	Meta-análise conduzida pelo NATS – IMC Zhao et al, 2021 (45) ¹
Utilidade basal	0,776	Espinoza et al, 2022 (41) ²
Utilidade infarto	0,766	Espinoza et al, 2022 (41) ²
Utilidade AVC	0,707	Espinoza et al, 2022 (41) ²

Legenda: Comp: comparador; Int: intervenção. **Nota:** ¹ Cálculo realizado considerando a relação linear entre IMC e doença cardiovascular apresentado no estudo de Zhao et al, 2021 (45). Para o ajuste da utilidade, foi feito o cálculo conforme o documento “Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas” (43), e conforme os estudos de Santos et al, 2021 (46) e no estudo de Zarate et al, 2011 (47).

- vi) **Taxa de desconto:** Aplicamos a taxa de desconto de 5% para custos e desfecho, como recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de avaliação econômica (AE) do Ministério da Saúde (MS) (42).
- vii) **Conversão das utilidades:** conforme proposto no documento “Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas”(43), e considerando que a utilidade do paciente sem complicação no modelo do demandante era acima do valor da utilidade da população brasileira, foi realizada um ajuste dos parâmetros de utilidade, com base nos estudos de Santos et al (46) e no estudo de Zarate et al (47). Os valores de utilidade no modelo foram: utilidade basal = 0,776; utilidade infarto: 0,766, utilidade AVC: 0,707.
- viii) O demandante adotou um **horizonte temporal** *lifetime*, considerando um tempo de seguimento de 60 anos nos cálculos. No entanto, dado que a idade média da população analisada nos estudos identificados na síntese de evidências varia entre 50 e 60 anos, e considerando a expectativa de vida da população brasileira (76,6 anos), um tempo de seguimento menor, como 30 anos, poderia ser mais adequado. (38).
- ix) **Análise de sensibilidade:** foram realizadas análise de sensibilidade probabilística e probabilística. Em ambas as análises foram incluídos os custos, probabilidades e utilidades incluídas no modelo.

Após esses ajustes, os seguintes resultados apresentados na **Tabela 6** a seguir foram obtidos. Adicionalmente, foi realizado uma análise adicional, considerando que a dose máxima alcançada para liraglutida na sexta semana era de 3,0 mg.

Tabela 6. RCEI: análise complementar feita pelo Nats

Tratamento	Custo total (R\$)	Total AV	RCEI (AV ganho) em R\$	Total AVAQ	RCEI (AVAQ) em R\$
Análise 1 (dose máxima de 1,8 mg)					
Tratamento padrão	R\$ 4.666	12,53	R\$ 179.434	8,85	R\$ 227.218
Liraglutida + tratamento padrão	R\$ 82.617	12,96		9,20	
Incremental	R\$ 77.952	0,43		0,34	
Análise 2 (dose máxima de 3,0 mg)					
Tratamento padrão	R\$ 4.666	12,53	R\$ 293.787	9,20	R\$ 372.024
Liraglutida + tratamento padrão	R\$ 132.296	12,96		0,34	
Incremental	R\$ 127.630	0,43		8,85	

RCEI= razão custo-efetividade incremental; AVAQ=anos de vida ajustados à qualidade.

A seguir são apresentadas as análises de sensibilidade determinística e probabilística realizadas pelo NATS (**Figura 16 a Figura 19**). Na análise de sensibilidade determinística (**Figura 16 e Figura 17**) observou-se que as probabilidades de morte para ambas as intervenções, além da dose final de liraglutida, foram os parâmetros que mais influenciaram a RCEI.

Por outro lado, na análise de sensibilidade probabilística (**Figura 18 e Figura 19**), verificou-se que nas 1.000 simulações a tecnologia, a tecnologia avaliada apresentou maior custo e maior benefício.

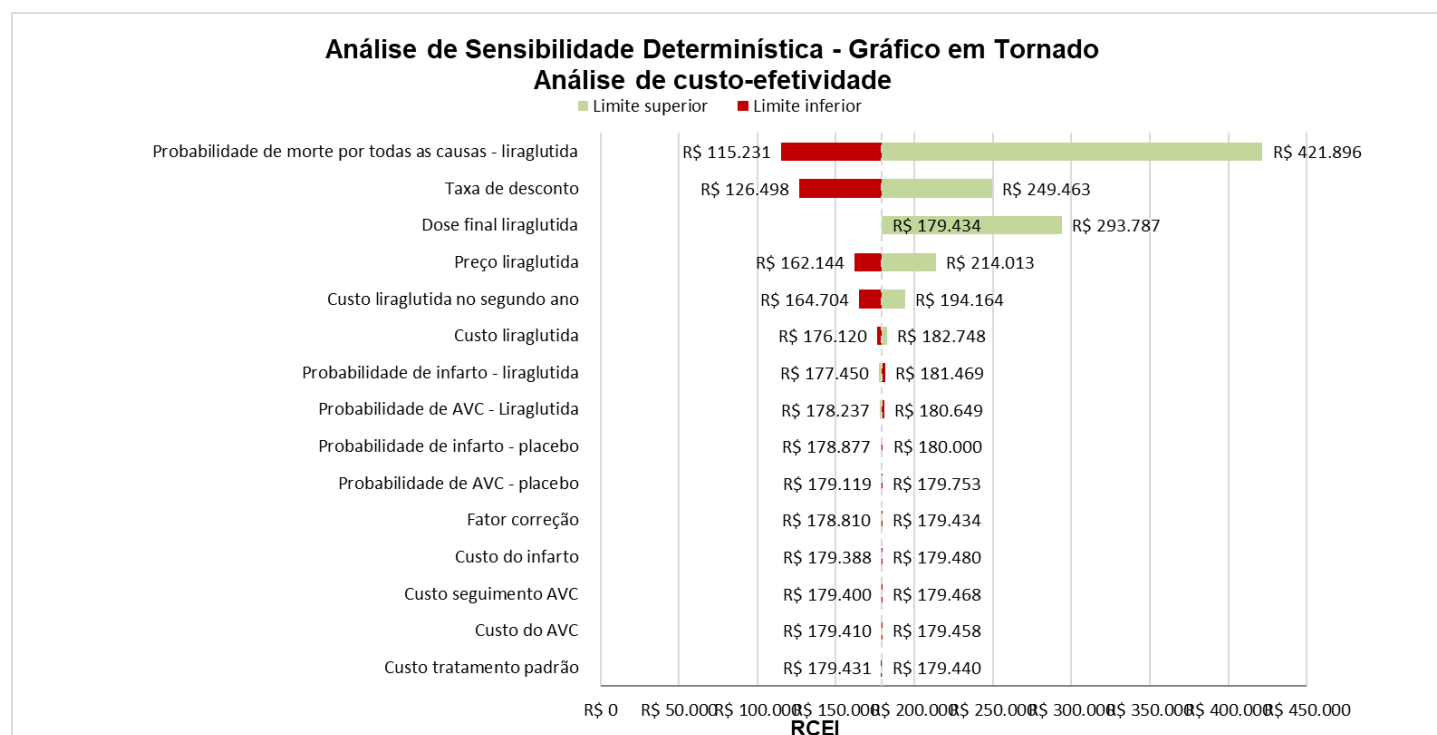


Figura 16. Análise de sensibilidade determinística (Desfecho: Anos de vida ganho; Dose máxima: 1,8 mg)

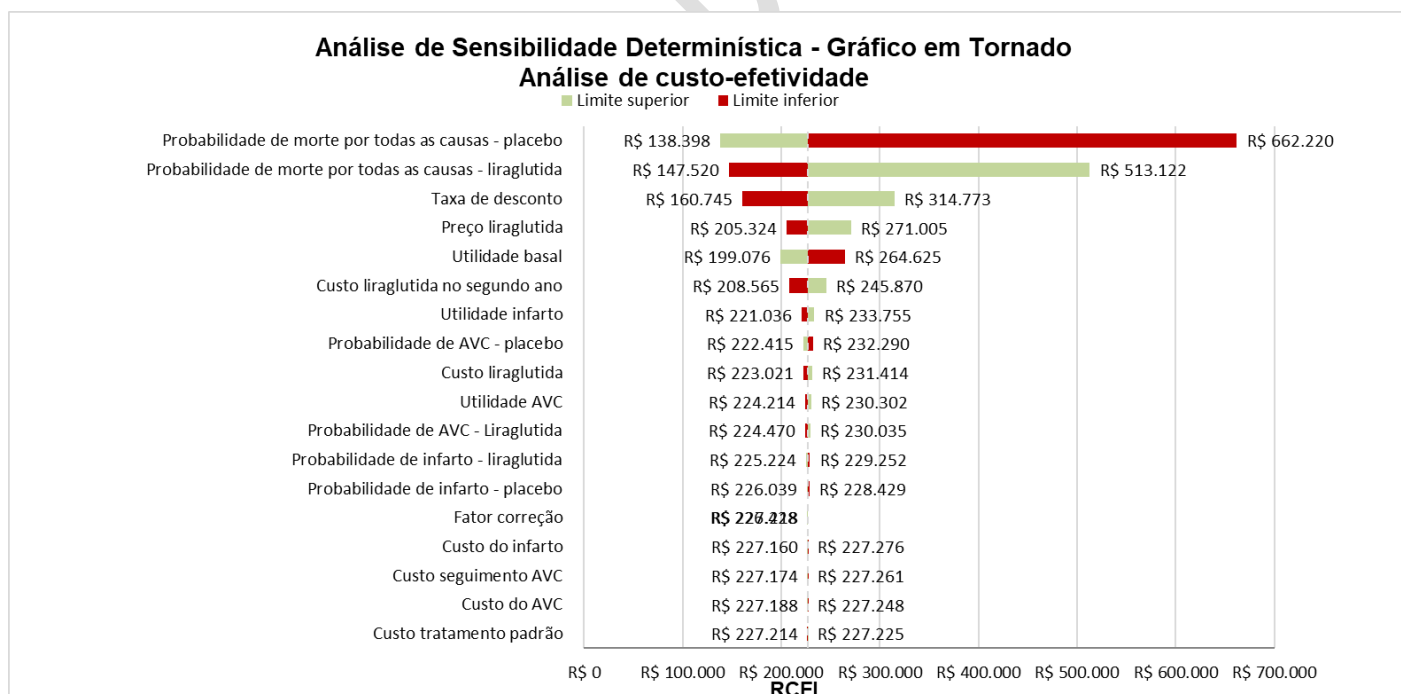


Figura 17. Análise de sensibilidade determinística (Desfecho: AVAQ; Dose máxima: 1,8 mg)

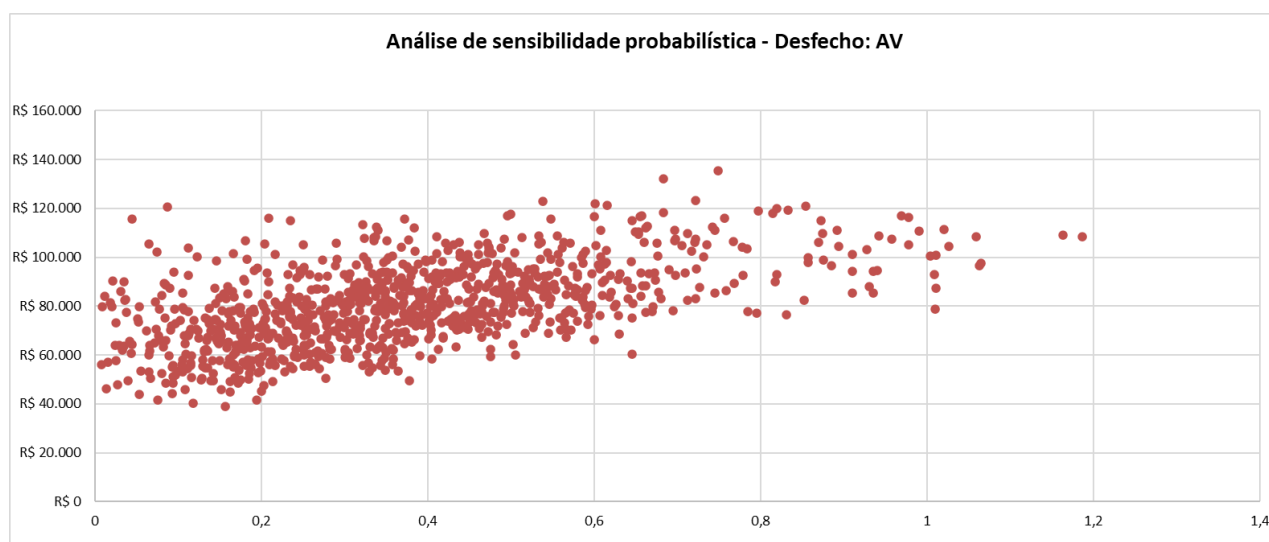


Figura 18. Análise de sensibilidade probabilística (Desfecho: Anos de vida ganho; Dose máxima: 1,8 mg)

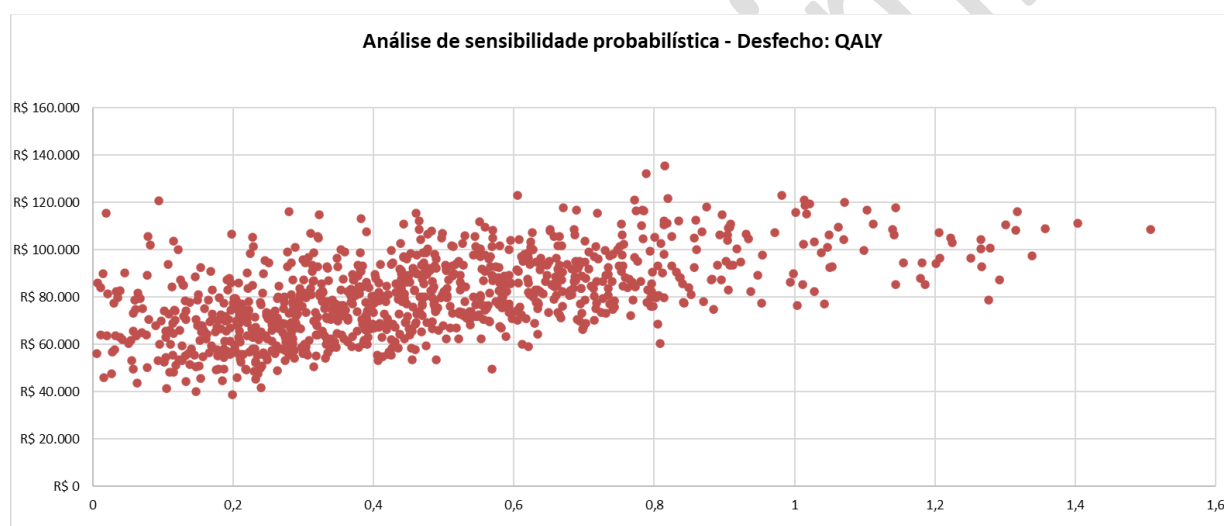


Figura 19. Análise de sensibilidade probabilística (Desfecho: AVAQ; Dose máxima: 1,8 mg)

7.2. Impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação de Liraglutida + tratamento padrão vs tratamento padrão no SUS. As principais características resumidas e comentadas são apresentadas no **Quadro 8** a seguir.

Quadro 8. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	Liraglutida + tratamento padrão	Adequado.
Comparador	Tratamento padrão	Adequado.

População-alvo e subgrupo	Pacientes adultos, com obesidade, DCV e DM2	Inadequado. A indicação proposta do demandante para a avaliação inicial era pacientes com obesidade e DM2, entretanto, no impacto orçamentário, foi abordado que a população-alvo seria pacientes adultos com IMC ≥ 30 Kg/m ² , diabetes tipo 2 e doença cardiovascular.
Cenários	O modelo foi baseado na comparação do cenário atual (de referência), somente com tratamento padrão, vs um cenário alternativo, com liraglutida + tratamento padrão.	Adequado.
População elegível	O demandante estimou a população elegível a partir de abordagem epidemiológica. Foram estimados em torno de 414.625 a 433.948 pacientes elegíveis por ano	Parcialmente adequado. O demandante assumiu que apenas 74,95% dos pacientes são usuários do SUS. Adicionalmente, foram estimados indivíduos para o ano de 2024 a 2028.
Custos e recursos	Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-utilidade.	Parcialmente adequado. Os comentários sobre os custos apresentados na análise crítica do NATS no capítulo anterior, em especial quanto ao tempo de exposição de tratamento, também são aqui aplicáveis (maiores detalhes apresentados na sequência).
Perspectiva	SUS	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado.
Resultados	Impacto orçamentário = cenário proposto - referência	Adequado.
Análise de sensibilidade	Não foi realizado	Inadequado.

Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário ao longo de cinco anos na perspectiva do SUS avaliando a incorporação de liraglutida para pacientes adultos, com obesidade, DCV e DM2.

O modelo foi baseado na comparação do cenário atual (de referência), sem liraglutida, com um cenário alternativo, com liraglutida, considerando uma taxa de difusão de 5% ao ano. Assim o *market share* estabelecido foi de 5% a 25% (Figura 20).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Atual					
Liraglutida	0%	0%	0%	0%	0%
Tratamento padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Proposto					
Liraglutida	5%	10%	15%	20%	25%
Tratamento padrão	95%	90%	85%	80%	75%

Fonte: Elaboração própria.

Figura 20. Market Share de utilização da tecnologia proposta pelo demandante.

Fonte: Tabela 6 do material do demandante.

O demandante estimou a população elegível de 2024 a 2028 a partir de abordagem epidemiológica, conforme apresentado na Figura 21 a seguir.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Ano 6
População brasileira*	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669	223.821.305
População adulta*	158.967.408	160.600.523	162.166.361	163.624.456	165.026.861	166.375.797
População adulta usuárias do SUS**	118.987.105	120.209.491	121.381.521	122.472.905	123.522.605	124.532.284
População adulta com obesidades usuárias do SUS***	28.913.866	29.210.906	29.495.710	29.760.916	30.015.993	30.261.345
População adulta com obesidades, e com CDV, DM2 usuárias do SUS****	414.625	418.884	422.968	426.772	430.429	433.948

*Fonte: IBGE; **Fonte: ANS; ***Fonte: BVSMS Saúde; ****Fonte: PNS 2019.

Figura 21. Estimativa da população elegível pelo demandante.

Fonte: Tabela 5 do material do demandante.

Com base na população elegível, e na taxa de difusão adotada para liraglutida, o demandante calculou o número de pacientes elegíveis para a intervenção em cada ano. Maiores detalhes são apresentados na **Figura 22**.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ano 1	20.731	21.157	21.557	21.909	22.253
Ano 2	-	8.375	8.548	8.709	8.851
Ano 3	-	-	8.375	8.548	8.709
Ano 4	-	-	-	8.375	8.548
Ano 5	-	-	-	-	8.375
Total	20.731	29.533	38.480	47.541	56.736

Fonte: Elaboração própria.

Figura 22. Número de pacientes tratados com liraglutida, conforme a participação de mercado proposta.

Fonte: Tabela 8 do material do demandante.

Os custos adotados para o impacto orçamentário foram os mesmos custos diretos elencados anteriormente na análise de custo-efetividade. O demandante não realizou análise de sensibilidade.

Com a incorporação de liraglutida, na análise do demandante foi estimado um aumento de gastos de R\$ 145 milhões no primeiro ano, de R\$ 322 milhões no quinto ano, e um acumulado em cinco anos de R\$ 1,2 bilhões (**Figura 23**).

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
TOTAL	R\$ 96.154.338	R\$ 89.204.256	R\$ 82.713.656	R\$ 76.637.705	R\$ 70.978.488	R\$ 415.688.442
Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
TOTAL	R\$ 241.112.450	R\$ 285.418.039	R\$ 325.443.053	R\$ 361.143.574	R\$ 392.867.258	R\$ 1.605.984.373
Impacto Orçamentário	R\$ 144.958.112	R\$ 196.213.783	R\$ 242.729.397	R\$ 284.505.869	R\$ 321.888.770	R\$ 1.190.295.930

Figura 23. Avaliação do impacto orçamentário.

Fonte: Tabela 9 do material do demandante

7.2.1 Análise crítica do NATS

O Nats realizou uma análise crítica do relatório do demandante. Os principais pontos de atenção estão descritos a seguir.

- A indicação proposta do demandante para a avaliação inicial era pacientes com obesidade e DM2 (população 1), entretanto, no impacto orçamentário do demandante, foi abordado que a população-alvo seria pacientes adultos com IMC ≥ 30 Kg/m², diabetes tipo 2 e doença cardiovascular (população 2). Foi refeito a análise considerando a população elegível do relatório
- Na estimativa da população ainda, o demandante considerou dados referentes aos anos de 2024 a 2028, e assumiu que apenas 74,95% dos pacientes são usuários do SUS. Para este ponto os cálculos foram refeitos pelo NATS, considerando dados de 2026 a 2030 do IBGE, e considerando que 100% dos pacientes terão acesso a este tratamento pelo SUS (**Tabela 7**).

Tabela 7. População estimada pelo NATS

Tratamento	Valores utilizados	2026	2027	2028	2029	2030
Pacientes adultos (IBGE)	-----	164.457.318	165.806.197	167.098.556	168.393.986	169.696.511
Pacientes adultos com obesidade (48)	24,3%	39.963.128	40.290.906	40.604.949	40.919.739	41.236.252
Pacientes adultos com obesidade e diabetes (49) (População 1)*	10,5%	4.196.128	4.230.545	4.263.520	4.296.573	4.329.806
Pacientes adultos com obesidade e com 2 ou mais comorbidades (50) (População 2)**	1,20%	571.473	576.160	580.651	585.152	589.678

Legenda: * População 1 se refere a população considerada no relatório do demandante. **População 2: O demandante considerou no impacto orçamentário uma população mais específica que a proposta inicialmente pelo relatório.

- Os pontos levantados para o custo na análise de custo-efetividade do demandante se aplicam aqui. Como o escalonamento gradual da dose de liraglutida. Todas as alterações realizadas pelo NATS para os custos, foram consideradas na AIO. Ainda, foi conduzida duas análises: Análise 1 - considerando como dose máxima de liraglutida 1,8 mg, e Análise 2 – dose máxima de 3,0 mg.
- O demandante não realizou análise de sensibilidade. O NATS optou por conduzir análise de sensibilidade de cenários aqui. Os seguintes cenários foram testados (**Tabela 8**).

Tabela 8. Taxa de difusão nos diferentes cenários – proposto pelo NATS

Cenário	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário atual					
Sem liraglutida	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Com liraglutida	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cenário base (10% a 50%)					
Sem liraglutida	90,0%	80,0%	70,0%	60,0%	50,0%
Com liraglutida	10,0%	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
Cenário com difusão lenta (5% a 25%)					
Sem liraglutida	95,0%	90,0%	85,0%	80,0%	75,0%
Com liraglutida	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%
Cenário com difusão rápida (20% a 100%)					
Sem liraglutida	80,0%	60,0%	40,0%	20,0%	0,0%
Com liraglutida	20,0%	40,0%	60,0%	80,0%	100,0%

Após essas modificações, foram alcançados os seguintes resultados com a nova análise de impacto orçamentário. Além disso, foi feita a análise considerando somente os custos levantados na análise de custo-efetividade (**Tabela 9 e Tabela 10**) (similar ao demandante). Já nas

Tabela 11 e Tabela 12 a seguir é apresentado os resultados obtidos incluindo o subgrupo proposto pelo demandante na análise de impacto orçamentário desenvolvida.

Tabela 9. AIO: Análise 1 realizada pelo Nats, considerando a dose de 1,8 mg como dose máxima – incluindo pacientes com obesidade e diabetes tipo 2.

Resumo impacto orçamentário (em reais)						
	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Total (5 anos) (R\$)
Cenário atual						
Sem liraglutida	805.917.140	812.527.273	818.860.431	825.208.639	831.591.616	4.094.105.098
Cenário base (10% a 50%)						
Com liraglutida	3.750.629.291	6.750.256.637	9.794.875.990	12.886.011.353	16.024.207.672	49.205.980.943
IO	2.944.712.152	5.937.729.364	8.976.015.559	12.060.802.714	15.192.616.057	45.111.875.845
Cenário com difusão lenta (5% a 25%)						
Com liraglutida	2.278.273.216	3.781.391.955	5.306.868.210	6.855.609.996	8.427.899.644	26.650.043.020
IO	1.472.356.076	2.968.864.682	4.488.007.779	6.030.401.357	7.596.308.028	22.555.937.922
Cenário com difusão rápida (20% a 100%)						
Com liraglutida	6.695.341.443	12.687.986.001	18.770.891.548	24.946.814.067	31.216.823.729	94.317.856.788
IO	5.889.424.303	11.875.458.728	17.952.031.117	24.121.605.428	30.385.232.113	90.223.751.690

IO= impacto orçamentário

Tabela 10. AIO: Análise 2 realizada pelo Nats, considerando a dose de 3,0 mg como dose máxima – incluindo pacientes com obesidade e diabetes tipo 2

Resumo impacto orçamentário (em reais)						
	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Total (5 anos) (R\$)
Cenário atual						
Sem liraglutida	805.917.140	812.527.273	818.860.431	825.208.639	831.591.616	4.094.105.098
Cenário base (10% a 50%)						
Com liraglutida	5.594.853.673	10.468.958.059	15.416.405.665	20.439.492.062	25.539.091.135	77.458.800.593
IO	4.788.936.533	9.656.430.786	14.597.545.233	19.614.283.423	24.707.499.520	73.364.695.495
Cenário com difusão lenta (5% a 25%)						
Com liraglutida	3.200.385.406	5.640.742.666	8.117.633.048	10.632.350.350	13.185.341.376	40.776.452.846
IO	2.394.468.267	4.828.215.393	7.298.772.617	9.807.141.711	12.353.749.760	36.682.347.748
Cenário com difusão rápida (20% a 100%)						
Com liraglutida	10.383.790.206	20.125.388.845	30.013.950.898	40.053.775.484	50.246.590.655	150.823.496.089
IO	9.577.873.067	19.312.861.572	29.195.090.467	39.228.566.845	49.414.999.040	146.729.390.991

IO= impacto orçamentário

Tabela 11. AIO: Análise 1 realizada pelo Nats, considerando a dose de 1,8 mg como dose máxima – incluindo pacientes com obesidade, diabetes tipo 2 e doença cardiovascular

Resumo impacto orçamentário (em reais)						
	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Total (5 anos) (R\$)
Cenário atual						
Sem liraglutida	92.104.816	92.860.260	93.584.049	94.309.559	95.039.042	467.897.725
Cenário base (10% a 50%)						
Com liraglutida	428.643.348	771.457.901	1.119.414.399	1.472.687.012	1.831.338.020	5.623.540.679
IO	336.538.532	678.597.642	1.025.830.350	1.378.377.453	1.736.298.978	5.155.642.954
Cenário com difusão lenta (5% a 25%)						
Com liraglutida	260.374.082	432.159.081	606.499.224	783.498.285	963.188.531	3.045.719.202
IO	168.269.266	339.298.821	512.915.175	689.188.727	868.149.489	2.577.821.477
Cenário com difusão rápida (20% a 100%)						
Com liraglutida	765.181.879	1.450.055.543	2.145.244.748	2.851.064.465	3.567.636.998	10.779.183.633
IO	673.077.063	1.357.195.283	2.051.660.699	2.756.754.906	3.472.597.956	10.311.285.907

IO= impacto orçamentário

Tabela 12. AIO: Análise 2 realizada pelo Nats, considerando a dose de 3,0 mg como dose máxima – incluindo pacientes com obesidade, diabetes tipo 2 e doença cardiovascular

Resumo impacto orçamentário (em reais)						
	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Total (5 anos) (R\$)

Cenário atual						
Sem liraglutida	92.104.816	92.860.260	93.584.049	94.309.559	95.039.042	467.897.725
Cenário base (10% a 50%)						
Com liraglutida	639.411.848	1.196.452.350	1.761.874.933	2.335.941.950	2.918.753.273	8.852.434.354
IO	547.307.032	1.103.592.090	1.668.290.884	2.241.632.391	2.823.714.231	8.384.536.628
Cenário com difusão lenta (5% a 25%)						
Com liraglutida	365.758.332	644.656.305	927.729.491	1.215.125.754	1.506.896.157	4.660.166.039
IO	273.653.516	551.796.045	834.145.442	1.120.816.196	1.411.857.115	4.192.268.314
Cenário com difusão rápida (20% a 100%)						
Com liraglutida	1.186.718.881	2.300.044.439	3.430.165.817	4.577.574.341	5.742.467.503	17.236.970.982
IO	1.094.614.065	2.207.184.180	3.336.581.768	4.483.264.782	5.647.428.462	16.769.073.256

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas em fevereiro de 2025 por avaliações da liraglutida nas seguintes Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra, *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) de Portugal, *Canadian Drugs Agency* (CDA – antiga CADTH) do Canadá, *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) da Austrália e *Haute Autorité de Santé* (HAS) da França. No Quadro 9, é resumida a recomendação de cada agência e sua respectiva conclusão.

Quadro 9. Recomendação de agências internacionais de ATS.

Agência	Recomendação
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (51)	Liraglutina é recomendada como uma opção para controlar o sobrepeso e a obesidade, juntamente com uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física em adultos, somente se: <ul style="list-style-type: none">ter um índice de massa corporal (IMC) de pelo menos 35 kg/m² (ou pelo menos 32,5 kg/ m² para membros de grupos étnicos minoritários que se sabe estarem em risco equivalente das consequências da obesidade com um IMC mais baixo do que a população branca);ter hiperglicemia não diabética (definida como um nível de hemoglobina A1c de 42 mmol/mol a 47 mmol/mol [6,0% a 6,4%] ou um nível de glicemia plasmática em jejum de 5,5 mmol/litro a 6,9 mmol/litro) e;apresentar alto risco de doença cardiovascular com base em fatores de risco como hipertensão e dislipidemia.
Scottish Medicines Consortium (SMC) (52)	Liraglutina (Saxenda) é recomendada como um complemento a uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física para controle de peso em pacientes adultos com um Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 35 kg/m ² . Uma avaliação está em andamento para indivíduos com IMC ≥ 27 kg/m ² .
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)	Não foi encontrada nenhuma avaliação.
Canada's Drug Agency (CDA-AMC) (53)	Recomendação de não reembolso por planos públicos de medicamentos.
The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)	Não foi encontrada nenhuma avaliação.
Haute Autorité de Santé (HAS)	Não foi encontrada nenhuma avaliação.

Fonte: Elaboração própria.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na evidência clínica, liraglutida foi superior ao placebo para pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2, na redução de peso corporal e da Hb1Ac (certeza da evidência baixa e alta, respectivamente). Os efeitos foram significativos tanto para pacientes insulinizados como para pacientes sem uso de insulina. Para o desfecho redução dos níveis de LDL não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos liraglutida e placebo (certeza da evidência muito baixa). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no desfecho eventos

adversos sérios (certeza da evidência baixa). No entanto a descontinuação por eventos adversos foi estatisticamente superior nos pacientes utilizando liraglutida quando comparado ao placebo (certeza da evidência alta).

Os resultados da análise de custo-efetividade realizada pelo demandante indicaram valores de RCEI abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$ 40 mil por AVAQ. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento para pacientes com obesidade, diabetes tipo 2 e doença cardiovascular, poderia ser gerado um impacto em média de aproximadamente R\$ 1,9 bilhões em cinco anos acumulados. Análises econômicas complementares conduzidas pelo Nats indicaram valores mais elevados tanto na análise de custo-efetividade quanto no impacto orçamentário. Para a análise de custo-efetividade, os resultados foram: dose máxima de 1,8 mg com RCEI de R\$ 227 mil por AVAQ e R\$ 179 mil por AVG; e dose máxima de 3,0 mg com RCEI de R\$ 372 mil por AVAQ e R\$ 294 mil por AVG.

Em relação ao impacto orçamentário, os custos acumulados em cinco anos foram estimados em R\$ 22,6 bilhões para a dose de 1,8 mg e R\$ 36,7 bilhões para a dose de 3,0 mg, considerando pacientes com obesidade e diabetes tipo 2. Para o subgrupo de adultos com IMC ≥ 30 kg/m², diabetes tipo 2 e doença cardiovascular, os valores foram de R\$ 2,5 bilhões (dose de 1,8 mg) e R\$ 4,2 bilhões (dose de 3,0 mg), também no horizonte de cinco anos, considerando o cenário de difusão lenta.

10. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 18/2025 foi aberta durante o período de 10/03/2025 a 19/03/2025 e houve 81 inscritos. A seleção dos representantes foi por sorteio. O participante iniciou o seu relato fazendo a sua autodescrição e, em seguida, expôs sua experiência com a liraglutida para tratamento de obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Ele informou que reside em Maceió (AL), fez uso do balão intragástrico devido ao diagnóstico de sobrepeso e diabetes mellitus tipo 2 e, posteriormente, teve a indicação para utilizar a liraglutida.

Segundo ele, em 2022, com acompanhamento médico, iniciou a administração da tecnologia avaliada em combinação com controle de dieta e prática de atividade física, tendo como resultados positivos a perda de peso, o controle do colesterol e dos índices glicêmicos, especialmente a hemoglobina glicada. Ele citou náuseas e enjoos como eventos adversos associados ao uso da liraglutida, que foram percebidos, sobretudo, com o aumento da dosagem do medicamento. Segundo o participante, ele interrompeu o tratamento devido ao alto custo do medicamento e às limitações do seu orçamento.

Ao ser perguntado sobre o controle do diabetes mellitus tipo 2 após a interrupção do uso da liraglutida, respondeu que busca controlar a hemoglobina glicada com outras medidas como caminhada e controle da dieta, mas observa diferença no corpo, principalmente em relação ao sobrepeso.

O vídeo da 140ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

11. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIACÃO INICIAL

Na 140ª Reunião Ordinária da Conitec, após a apresentação da análise crítica elaborada pelo NATS e a discussão com especialistas convidados, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram sobre as divergências observadas entre a população-alvo da indicação proposta e aquela utilizada na avaliação econômica apresentada pelo demandante, que incluía pacientes com doença cardiovascular (população que previamente não foi restringida na análise clínica). Foram também solicitados esclarecimentos quanto à metodologia empregada na análise de custo-efetividade, incluindo aspectos como o escalonamento de dose e os valores de utilidade utilizados, bem como inconsistências no modelo de impacto orçamentário. Adicionalmente, foi informado que, em resposta ao ofício encaminhado à empresa detentora da patente e fabricante da tecnologia no Brasil, esta comunicou a impossibilidade de apresentar proposta de fornecimento ao SUS, em razão de intermitência no abastecimento prevista até setembro de 2025. A especialista convidada ressaltou que um tratamento eficaz da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2 pode prevenir ou adiar a necessidade de insulinoaterapia. Contudo, o Comitê considerou que os elevados valores da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), as incongruências entre as populações avaliadas nas análises clínica e econômica, e o expressivo impacto orçamentário justificam, neste momento, uma recomendação preliminar desfavorável à incorporação da tecnologia.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Em 08 de maio de 2025, durante a 140ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros presentes do Comitê de Medicamentos deliberaram, por unanimidade, pela submissão da matéria à consulta pública, com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da liraglutida no SUS para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2. A decisão fundamentou-se no elevado valor da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), no expressivo impacto orçamentário estimado e nas divergências metodológicas identificadas durante a análise e discussão da proposta.

13. REFERÊNCIAS

1. Ferreira AP de S, Szwarcwald CL, Damacena GN, Souza Júnior PRB de. Increasing trends in obesity prevalence from 2013 to 2019 and associated factors in Brazil. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2021;24(suppl 2).
2. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA SCTIE/MS Nº 53, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Sobrepeso e Obesidade em Adultos. 2020. Disponível em:

<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20201113_pcdt_sobrepeso_e_obesidade_em_adultos_29_10_2020_final.pdf>.

3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2019: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Brasília, DF.: Ministério da Saúde; 2020.
4. Coordenação-Geral de Vigilância de Agravos e Doenças Não Transmissíveis (CGDANT/DASNT/SVS). Vigitel Brasil 2019: principais resultados. In: Boletim Epidemiológico 16. 51st ed. Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde; 2020. p. 2026.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA SECTICS/MS Nº 7, DE 28 DE FEVEREIRO DE 2024. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Mellito Tipo 2. 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/PCDTDM2.pdf>>.
6. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 11th Edition. 2025. Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>>.
7. Rocha SV, Pinheiro CM, Rodrigues CC, Souza MS, Vasconcelos LRC, Silva CF, et al. Estilo de vida, fatores sociodemográficos e diabetes entre idosos residentes no município de Ibicuí-Bahia: estudo de base populacional. Cad Saude Colet. 2024;32(2).
8. Kivimäki M, Strandberg T, Pentti J, Nyberg ST, Frank P, Jokela M, et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. abril de 2022;10(4):253–63.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Liraglutida 3 mg para o tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35 kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular. Relatório n.837. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/Relatorio_837_liraglutida_obesidade.pdf>.
10. Saxenda®(liraglutida). [BULA] NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=SAXENDA>>. .
11. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 5 de dezembro de 2016;5(1):210.
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 29 de março de 2021;n71.
13. Kumarathurai P, Anholm C, Larsen BS, Olsen RH, Madsbad S, Kristiansen O, et al. Effects of Liraglutide on Heart Rate and Heart Rate Variability: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. Diabetes Care. 2017 Jan 1;40(1):117–24. 96. 97. 98. 99. .

14. Kumarathurai P, Sajadieh A, Anholm C, Kristiansen OP, Haugaard SB, Nielsen OW. Effects of liraglutide on diastolic function parameters in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a randomized crossover study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Dec 7;20(1):12. .
15. Liakos A, Lambadiari V, Bargiota A, Kitsios K, Avramidis I, Kotsa K, et al. Effect of liraglutide on ambulatory blood pressure in patients with hypertension and type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar 23;21(3):517–24. .
16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 28 de julho de 2016;375(4):311–22.
17. Harder H, Nielsen L, Thi TDT, Astrup A. The Effect of Liraglutide, a Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Derivative, on Glycemic Control, Body Composition, and 24-h Energy Expenditure in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1º de agosto de 2004;27(8):1915–21.
18. Lane W, Weinrib S, Rappaport J, Hale C. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. *Diabetes Obes Metab*. setembro de 2014;16(9):827–32.
19. Miras AD, Pérez-Pevida B, Aldhwayan M, Kamocka A, McGlone ER, Al-Najim W, et al. Adjunctive liraglutide treatment in patients with persistent or recurrent type 2 diabetes after metabolic surgery (GRAVITAS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. julho de 2019;7(7):549–59.
20. Vanderheiden A, Harrison L, Warshauer J, Li X, Adams-Huet B, Lingvay I. Effect of Adding Liraglutide vs Placebo to a High-Dose Insulin Regimen in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 1º de julho de 2016;176(7):939–47.
21. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satylganova A, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 1º de maio de 2020;43(5):1085–93.
22. Yu D, Zou M, Pan Q, Song Y, Li M, Zhang X, et al. Effects of liraglutide or lifestyle interventions combined with other antidiabetic drugs on abdominal fat distribution in people with obesity and type 2 diabetes mellitus evaluated by the energy spectrum ct: A prospective randomized controlled study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 26 de agosto de 2022;13.
23. Coelho C, Dobbie LJ, Crane J, Douiri A, Learoyd AE, Okolo O, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding with liraglutide in adults with obesity and type 2 diabetes (GLIDE): a pilot randomised placebo controlled trial. *Int J Obes*. 11 de novembro de 2023;47(11):1132–42.
24. Papamargaritis D, Al-Najim W, Lim JZM, Crane J, Bodicoat DH, Barber S, et al. Effectiveness of integrating a pragmatic pathway for prescribing liraglutide 3.0 mg in weight management services (STRIVE study): a multicentre,

open-label, parallel-group, randomized controlled trial. *The Lancet Regional Health - Europe*. abril de 2024;39:100853.

25. Shao W, Wu J, Zhu M, Wang Y, Ci H. Effects of GLP-1 Receptor Agonist on Glycolipid Metabolism and Micro Inflammatory Status in Patients with Abdominal Obesity and Type 2 Diabetes. *Altern Ther Health Med*. 28 de junho de 2024;
26. Kirk SFL, Shamliyan TA, Middleton M. Glucagon-like peptide-1 agonists for weight loss in people with obesity. *Obes Med*. março de 2017;5:29–43.
27. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 15 de setembro de 2021;23(9):2116–24.
28. Konwar M, Bose D, Jaiswal SK, Maurya M kumar, Ravi R. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Patients with Overweight and Obese with or without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Clin Pract*. 19 de julho de 2022;2022:1–14.
29. Aladel A, Aljaouni J, Basaad R. Effect of Liraglutide on Fat Mass Percentage Among Overweight and Obese Adults with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. outubro de 2023;Volume 16:3381–91.
30. Xie Z, Zheng G, Liang Z, Li M, Deng W, Cao W. Seven glucagon-like peptide-1 receptor agonists and polyagonists for weight loss in patients with obesity or overweight: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. dezembro de 2024;161:156038.
31. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 18 de agosto de 2015;314(7):687.
32. Ahmadi SS, Filipsson K, Dimenäs H, Isaksson SS, Imberg H, Sjöberg S, et al. Effect of liraglutide on anthropometric measurements, sagittal abdominal diameter and adiponectin levels in people with type 2 diabetes treated with multiple daily insulin injections: evaluations from a randomized trial (MDI-liraglutide study 5). *Obes Sci Pract*. 18 de abril de 2019;5(2):130–40.
33. Lind M, Hirsch IB, Tuomilehto J, Dahlqvist S, Åhrén B, Torffvit O, et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *BMJ*. 28 de outubro de 2015;h5364.
34. Matikainen N, Söderlund S, Björnson E, Pietiläinen K, Hakkarainen A, Lundbom N, et al. Liraglutide treatment improves postprandial lipid metabolism and cardiometabolic risk factors in humans with adequately controlled type 2 diabetes: A single-centre randomized controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 4 de janeiro de 2019;21(1):84–94.

35. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;4898.
36. GRADE. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. 2024. Disponível em: <https://www.gradeworkinggroup.org/>.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília, DF; 2014. 132 p. .
38. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Agência IBGE notícias. 2020 [citado 16 de novembro de 2022]. Em 2019, expectativa de vida era de 76,6 anos. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/29502-em-2019-expectativa-de-vida-era-de-76-6-anos>
39. Gomes M de B, Giannella Neto D, Mendonça E de, Tambascia MA, Fonseca RM, Réa RR, et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 no Brasil: estudo multicêntrico nacional. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006 Feb;50(1):136 – 44.
40. Espinoza MA, Abbott T, Passi A, Balmaceda C. Health and economic effects on patients with type 2 diabetes mellitus in the long run: predictions for the Chilean population. *Diabetol Metab Syndr*. 2022 Oct 26;14(1):155.
41. Espinoza MA, Abbott T, Passi A, Balmaceda C. Health and economic effects on patients with type 2 diabetes mellitus in the long run: predictions for the Chilean population. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1).
42. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas. 2023 [citado 17 de outubro de 2024]; Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf
44. Brasil. Ministério da Saúde. Trombectomia mecânica para acidente vascular cerebral isquêmico agudo com janela de sintomas maior do que 8h e menor que 24h [Internet]. 2021 [citado 24 de março de 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/relatorio_trombectomia_avci_8h-24h_677_2021_final.pdf
45. Zhao Y, Qie R, Han M, Huang S, Wu X, Zhang Y, et al. Association of BMI with cardiovascular disease incidence and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and dose–response meta-analysis of cohort studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021;31(7).
46. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1).

47. Zarate V, Kind P, Valenzuela P, Vignau A, Olivares-Tirado P, Munoz A. Social valuation of EQ-5D health states: The Chilean case. *Value in Health*. 2011;14(8).
48. Gomes M de B, Giannella Neto D, Mendonça E de, Tambascia MA, Fonseca RM, Réa RR, et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 no Brasil: estudo multicêntrico nacional. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006;50:136–44.
49. IDF. <https://diabetesatlas.org/>. 2022. Diabetes Atlas.
50. Brasil. Ministério da Saúde. PNS 2024-2027 [Internet]. 2024 [citado 24 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/gestao-do-sus/instrumentos-de-planejamento/pns/plano-nacional-de-saude-pns-2024-2027/view>
51. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Liraglutide for managing overweight and obesity [TA664]. 2020. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta664/chapter/1-Recommendations>>. .
52. Scottish Medicines Consortium (SMC). Liraglutide (Saxenda) [SMC2455]. 2022. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/media/6863/liraglutide-saxenda-resubmission-final-april-2022-for-website.pdf/>.
53. Canada's Drug Agency (CDA). Liraglutide (Saxenda). 2021. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0668%20Saxenda%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20KT_BF_KT-pw.pdf.
54. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21 de setembro de 2017;j4008.

APÊNDICES

Apêndice 1. Patentes da liraglutida

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁵, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 31 de março de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e Orange book: foram utilizadas as palavras chaves: ["\"liraglutide\""]
- (2) Espacenet; PatentScope: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia liraglutida, foram identificados 11 (onze) documentos patentários vigentes, porém os documentos de patentes (PI9711437, PI0416743 e PI0517341) estão “sub judice” na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela A1.

TABELA A1. Patentes vigentes para a tecnologia liraglutida depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI9711437 "sub judice"	Derivados de GLP-1	Novo Nordisk A/S (DK)	22/08/2017	Formulação ^(a) ; Produto ^(b) ; Produto (Macromolécula) ^(c)
PI0416743 "sub judice"	Formulação farmacêutica, e, métodos de preparar uma formulação de peptídeo apropriada para uso em um dispositivo de injeção, para reduzir depósitos em equipamento de produção e no produto final, e para reduzir o entupimento de dispositivos de injeção por uma formulação de peptídeo	Novo Nordisk A/S (DK)	18/11/2024	Formulação ^(a)
PI0517341 "sub judice"	Composição farmacêutica estável em prateleira, métodos para a preparação de uma composição farmacêutica, para o tratamento de hiperglicemia, para o tratamento de obesidade, deficiência de célula beta, igt ou dislipidemia, para a preparação de uma solução estável de um composto GLP-1, para a preparação de um composto GLP-1 estável e para a preparação de uma composição farmacêutica estável em prateleira de um composto GLP-1, solução estável de um composto GLP-1, e, uso de uma solução estável de um composto glp-1	Novo Nordisk A/S (DK)	14/11/2025	Combinação de fármacos ^(d) ; Formulação ^(a)
PI0606607	Dispositivo de injeção portátil	Novo Nordisk A/S (DK)	20/01/2026	Dispositivo ^(e)
PI0613926	Dispositivo de seringa para ejetar uma dose de medicamento	Novo Nordisk A/S (DK)	17/07/2026	Dispositivo ^(e)
PI0806854	Conexão de botão de pressão e botão de pressão para um dispositivo de injeção	Novo Nordisk A/S (DK)	21/01/2028	Dispositivo ^(e)
PI0820535	Composições farmacêuticas contendo insulina e um peptídeo insulínico	Novo Nordisk A/s (DK)	14/11/2028	Combinação de fármacos ^(d) ; Formulação ^(a)
PI0919925	Mecanismo de seletor descendente para dispositivo de injeção	Novo Nordisk A/S (DK)	21/10/2029	Dispositivo ^(e)
PI1014760	Preparação compreendendo insulina, nicotinamida e arginina	Novo Nordisk A/S (DK)	25/06/2030	Formulação ^(a)
BR112014028334	Derivados dipeptídicos de lisina ácido glutâmico	F. Hoffmann-La Roche AG (CH)	13/05/2033	Processo ^(f)
BR112015020143	Composição tópica farmacêutica no tratamento ocular tópico e/ou na prevenção de doenças neurodegenerativas da retina	Fundació Hospital Universitari Vall D'Hebron - Institut De Recerca (ES)	27/02/2034	Formulação ^(a) ; Novo uso ^(g)

^(a)Formulação - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento. ^(b)Produto - Novas moléculas pequenas com atividade terapêutica. Não inclui compostos que são usados apenas como intermediários ou moléculas grandes (proteínas, polinucleotídeos etc.), novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. ^(c)Produto (Macromolécula) - Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. ^(d)Combinação de fármacos- Uso de uma combinação de medicamentos para tratamento. ^(e)Dispositivo - Dispositivos para administração de medicamentos não consumidos com o medicamento (por exemplo, adesivos transdérmicos, inaladores, implantes). ^(f)Processo - Produção de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes. ^(g)Novo uso - Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento").

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)⁶, e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996⁶.

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula⁷.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 08 de abr. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 08 de abr. de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 08 de abr. de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 08 de abr. de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 08 de abr. de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 08 de abr. de 2025.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 08 de abr. de 2025.

Apêndice 2. Estratégia de busca elaborada pelo NATS.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de registros (06/02/2025)
PubMed	<p>#1 ("Overweight"[Title/Abstract] OR "obese"[Title/Abstract] OR "Obesity"[Title/Abstract] OR "obeses"[Title/Abstract] OR "obesities"[Title/Abstract] OR ("Overweight"[MeSH Terms] OR "Obesity"[MeSH Terms]))</p> <p>#2 ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "diabetes"[Title/Abstract]) OR "T2D"[Title/Abstract] OR "diabetic"[Title/Abstract] OR "T2DM"[Title/Abstract] OR "NIDDM"[Title/Abstract]</p> <p>#3 ("Liraglutide"[MeSH Terms] OR ("Liraglutide"[Title/Abstract] OR "Liraglutida"[Title/Abstract] OR "NN 2211"[Title/Abstract] OR "NN 2211"[Title/Abstract] OR "NN2211"[Title/Abstract] OR "Victoza"[Title/Abstract] OR "Saxenda"[Title/Abstract]))</p> <p>#4 "systematic review"[TIAB] OR "systematic literature review"[TIAB] OR ("systematic review"[Title/Abstract] AND "review"[Publication Type]) OR "rapid review"[All Fields] OR ("systematic"[Text Word] OR "systematically"[Text Word]) AND (review [TIAB]) OR ("meta analysable"[Title/Abstract] OR "meta analysas"[Title/Abstract] OR "meta analyse"[Title/Abstract] OR "meta analysed"[Title/Abstract] OR "meta analysei"[Title/Abstract] OR "meta analysen"[Title/Abstract] OR "meta analyser"[Title/Abstract] OR "meta analysers"[Title/Abstract] OR "meta analyses"[Title/Abstract] OR "meta analysescohort"[Title/Abstract] OR "meta analysespublication"[Title/Abstract] OR "meta analysetype"[Title/Abstract] OR "meta analysi"[Title/Abstract] OR "meta analysia"[Title/Abstract] OR "meta analysisic"[Title/Abstract] OR "meta analysing"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis s"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis2"[Title/Abstract] OR "meta analysisbone"[Title/Abstract] OR "meta analyses"[Title/Abstract] OR "meta analysisevaluating"[Title/Abstract] OR "meta analysisif"[Title/Abstract] OR "meta analysisindicated"[Title/Abstract] OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisintroduction"[Title/Abstract]) OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisjr"[Title/Abstract]) OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysismoderate"[Title/Abstract]) OR "meta analysisof"[Title/Abstract] OR ("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisv"[Title/Abstract]) OR "meta analysisxs"[Title/Abstract] OR "meta analyzed"[Title/Abstract] OR "meta analyst"[Title/Abstract] OR "meta analysticians"[Title/Abstract] OR "meta analysts"[Title/Abstract] OR "meta analysys"[Title/Abstract] OR ("meta analyzable"[Title/Abstract] OR "meta analyze"[Title/Abstract] OR "meta analyzed"[Title/Abstract] OR "meta analyzes"[Title/Abstract] OR "meta analyzing"[Title/Abstract]) OR ("meta analytic"[Title/Abstract] OR "meta analytical"[Title/Abstract] OR "meta analytically"[Title/Abstract] OR "meta analytics"[Title/Abstract]) OR ("metaanalyse"[Title/Abstract] OR "metaanalysen"[Title/Abstract] OR "metaanalyses"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysisdata"[Title/Abstract] OR "metaanalyst"[Title/Abstract]) OR ("metaanalyze"[Title/Abstract] OR "metaanalyzed"[Title/Abstract] OR "metaanalyzedall"[Title/Abstract] OR "metaanalyzing"[Title/Abstract]) OR ("metaanalytic"[Title/Abstract] OR "metaanalytical"[Title/Abstract] OR "metaanalytically"[Title/Abstract]) OR "metaanalysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR</p>	687

	<p>((("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR ("random*"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "randomized controlled trial"[Publication Type])</p> <p>#1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	
EMBASE	<p>#1 'obesity'/exp OR 'adipose tissue hyperplasia' OR 'adipositas' OR 'adiposity' OR 'alimentary obesity' OR 'body weight, excess' OR 'corpulency' OR 'fat overload syndrome' OR 'nutritional obesity' OR 'obesitas' OR 'obesity' OR 'overweight'</p> <p>#2 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'niddm (non insulin dependent diabetes mellitus)' OR 't2dm' OR 'tiidm' OR 'adult onset diabetes' OR 'adult onset diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus type 2' OR 'diabetes mellitus type ii' OR 'diabetes mellitus, maturity onset' OR 'diabetes mellitus, non insulin dependent' OR 'diabetes mellitus, non-insulin-dependent' OR 'diabetes mellitus, type 2' OR 'diabetes mellitus, type ii' OR 'diabetes type 2' OR 'diabetes type ii' OR 'diabetes, adult onset' OR 'dm 2' OR 'insulin independent diabetes' OR 'insulin independent diabetes mellitus' OR 'ketosis resistant diabetes mellitus' OR 'maturity onset diabetes' OR 'maturity onset diabetes mellitus' OR 'niddm' OR 'non insulin dependent (type 2) diabetes mellitus' OR 'non insulin dependent diabetes' OR 'non insulin dependent diabetes mellitus' OR 'non-insulin-dependent diabetes mellitus' OR 'noninsulin dependent (type 2) diabetes mellitus' OR 'noninsulin dependent diabetes' OR 'noninsulin dependent diabetes mellitus' OR 'type 2 (insulin independent) diabetes' OR 'type 2 diabetes' OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'type ii diabetes' OR 'type ii diabetes mellitus'</p> <p>#3 ('liraglutide'/exp OR '4p 004' OR '4p004' OR 'biolide' OR 'glucagon like peptide 1 [7-37] [26 (6 n hexadecanoyl gamma glutamyllysine) 34 arginine]' OR 'liraglutide' OR 'liraglutide recombinant' OR 'n26 (hexadecanoyl gamma glutamyl) glucagon like peptide 1 [7-37] [34 arginine]' OR 'nevolat' OR 'nn 2211' OR 'nn2211' OR 'nnc 90 1170' OR 'nnc 90-1170' OR 'nnc90 1170' OR 'nnc90-1170' OR 'rd 12014' OR 'rd12014' OR 'saxenda' OR 'victoza' OR 'zegluxen')</p> <p>#4 ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review')</p> <p>#5 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND NOT #5</p>	318
Cochrane Library (CENTRAL)	<p>#1 Overweight OR obese OR Obesity OR obesos OR obesities</p> <p>#2 diabetes OR T2D OR diabetic OR T2DM OR NIDDM</p> <p>#3 Liraglutide OR Liraglutida OR NN 2211 OR NN 2211 OR NN2211 OR Victoza OR Saxenda</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>	560
LILACS	<p>#1 (Overweight OR obese OR Obesity OR obesos OR obesities OR sobrepeso OR obeso OR obseidade)</p> <p>#2 (diabetes OR T2D OR diabetic OR T2DM OR NIDDM OR diabetes OR diabético)</p>	9

	#3 (Liraglutide OR Liraglutida OR NN 2211 OR NN 2211 OR NN2211 OR Victoza OR Saxenda) #1 AND #2 AND #3	
--	---	--

Fonte: Elaboração própria (2025)

Relatório preliminar

Apêndice 3. Lista dos estudos excluídos pelo Nats.

Autor, Ano	Título	Motivo da exclusão
Allison et al., 2023	A pilot randomized controlled trial of liraglutide 3	População: não incluiu diabéticos
Alsaqaaby et al., 2024	Sex, race, and BMI in clinical trials of medications for obesity over the past three decades: a systematic review	Desfecho
Angelidi et al., 2023	Early metabolomic, lipid and lipoprotein changes in response to medical and surgical therapeutic approaches to obesity	Desenho de estudo
Anholm et al., 2017	Liraglutide effects on beta-cell, insulin sensitivity and glucose effectiveness in patients with stable coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes	População: IMC <27
Anholm et al., 2019	Liraglutide in combination with metformin may improve the atherogenic lipid profile and decrease C-reactive protein level in statin treated obese patients with coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized trial	População: IMC <27
Anholm et al., 2019	Effect of liraglutide on estimates of lipolysis and lipid oxidation in obese patients with stable coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized trial	Desenho de estudo
Bensignor et al., 2023	Evaluating potential predictors of weight loss response to liraglutide in adolescents with obesity: A post hoc analysis of the randomized, placebo-controlled SCALE Teens trial	Desenho de estudo
Berlie et al., 2012	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on therapy to basal insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review	População: IMC <27
Birkenfeld et al., 2019	Outcomes in early responders achieving ≥5% weight loss at 16 weeks with treatment with liraglutide 3	Desenho de estudo
Boland et al., 2015	Pharmacological management of obesity in pediatric patients	Desenho de estudo
Clements et al., 2015	Liraglutide: an injectable option for the management of obesity	Desenho de estudo
Cornejo-Estrada et al., 2023	Efficacy of Liraglutide in Obesity in Children and Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	População: não incluiu diabéticos
Cornell S, 2012	Differentiating among incretin therapies: a multiple-target approach to type 2 diabetes	Desenho de estudo
Dai et al., 2024	Efficacy of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Overweight/Obese and/or T2DM Adolescents: A Meta-analysis Based on Randomized Controlled Trials	Desenho de estudo
Davies et al., 2015	Liraglutide 3	Desenho de estudo
Davies et al., 2017	Effectiveness and safety of liraglutide 3	Desenho de estudo
de Wit et al., 2014	Liraglutide reverses pronounced insulin-associated weight gain, improves glycaemic control and decreases insulin dose in patients with type 2 diabetes: a 26 week, randomised clinical trial (ELEGANT)	Comparador
DeFronzo et al., 2015	Efficacy and safety of liraglutide 3	Desenho de estudo
Engelbrechtsen et al., 2016	Weight loss and weight maintenance obtained with or without GLP-1 analogue treatment decrease branched chain amino acid levels	População: IMC <27
Farr et al., 2016	Short-term administration of the GLP-1 analog liraglutide decreases circulating leptin and increases GIP levels and these changes are associated with alterations in CNS responses to food cues: A randomized, placebo-controlled, crossover study	População: IMC <27
Gou et al., 2023	Efficacy and safety of liraglutide for weight management in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	População: IMC <27
Guo et al., 2020	Liraglutide or insulin glargine treatments improves hepatic fat in obese patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease in twenty-six weeks: A randomized placebo-controlled trial	População: IMC <27

Autor, Ano	Título	Motivo da exclusão
Hernández-Rodríguez DC, 2019	Eficacia y seguridad de la liraglutida como tratamiento coadyuvante para disminuir el índice de masa corpora	Desenho de estudo
Hoekx et al., 2024	Growth differentiation factor 15 is not modified after weight loss induced by liraglutide in South Asians and Europids with type 2 diabetes mellitus	Desenho de estudo
Horowitz et al., 2012	Effect of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide on appetite, energy intake, energy expenditure and gastric emptying in type 2 diabetes	Comparador
Hu et al., 2024	A Review and Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Using Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists	Desenho de estudo
Jonas et al., 2021	Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: An Evidence Review for the U	Desenho de estudo
Karakasis et al., 2025	Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists on body composition: Systematic review and network meta-analysis	População: IMC <27
Kelly et al., 2020	Liraglutide for weight management in pubertal adolescents with obesity: A randomized controlled trial	Desenho de estudo
Keskin et al., 2022	Comparison of the effect of liraglutide and metformin therapy on the disease regulation and weight loss in obese patients with Type 2 diabetes mellitus	Desenho de estudo
Klein et al., 2014	Liraglutide's safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in pediatric type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	População: idade
Kumarathurai et al., 2017	Effects of Liraglutide on Heart Rate and Heart Rate Variability: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study	População: IMC <27
Kumarathurai et al., 2016	The effect of the GLP-1 receptor agonist liraglutide on heart rate and heart rate variability in patients with type-2 diabetes: A randomized double-blind placebo-controlled cross over study	Desenho de estudo
Kumarathurai et al., 2021	Effects of liraglutide on diastolic function parameters in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a randomized crossover study	População: IMC <27
Lin et al., 2022	Efficacy and safety of liraglutide for obesity and people who are overweight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Desenho de estudo
Long et al., 2023	Liraglutide combined with metformin treatment for obese people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis	População: IMC <27
Lovshin et al., 2015	Liraglutide promotes natriuresis but does not increase circulating levels of atrial natriuretic peptide in hypertensive subjects with type 2 diabetes	População: IMC <27
Manigault et al., 2016	Liraglutide: A Glucagon-Like Peptide-1 Agonist for Chronic Weight Management	Desenho de estudo
Mensberg et al., 2017	Near-normalization of glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment combined with exercise in patients with type 2 diabetes	População: IMC <27
Monami et al., 2012	Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis	População: IMC <27
Moon et al., 2021	Efficacy and Safety of the New Appetite Suppressant, Liraglutide: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	População: IMC <27
Moore et al., 2016	Liraglutide, GLP-1 receptor agonist, for chronic weight loss	Desenho de estudo
Mozaffari et al., 2024	Efficacy and safety of liraglutide on C-reactive protein (CRP) in adults with type 2 diabetes: A GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of controlled trials	Desfecho
Nauck et al., 2009	Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study	População: IMC <27
Neuvians T, 2019	Obesity and type 2 diabetes mellitus: Liraglutide is effective and safe after bariatric surgery	Desenho de estudo
Ng et al., 2024	The role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for weight control in individuals with acquired hypothalamic obesity-A systematic review	População: não incluiu diabéticos
Nguyen et al., 2017	Obesity management among patients with type 2 diabetes and prediabetes: a focus on lifestyle modifications and evidence of antiobesity medications	População: incluiu prédiabéticos

Autor, Ano	Título	Motivo da exclusão
Oberle et al., 2020	Effect of liraglutide treatment on weight parameters in children and adolescents with type 2 diabetes: Post hoc analysis of the ellipse trial	Desenho de estudo
Oberle et al., 2020	Effect of liraglutide treatment on weight parameters in children and adolescents with type 2 diabetes: Post hoc analysis of the ellipse trial	Duplicata
Orme et al., 2017	Comparative effectiveness of glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 receptor agonists: A network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials	Desenho de estudo
Papamargaritis et al., 2022	Effectiveness of a Pragmatic Pathway for Prescribing Liraglutide 3mg in Obesity Services (STRIVE)	Desenho de estudo
Pastel et al., 2017	GLP-1 analogue-induced weight loss does not improve obesity-induced AT dysfunction	População: IMC <27
Perú, 2016	Eficacia y seguridad de liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso, sin control metabolico adecuado (según HBA1C) a pesar de tratamiento bolo-basal con dosis altas de insulina	Desenho de estudo
Petrova et al., 2024	Systematic review of the efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus	Desenho de estudo
Potts et al., 2015	The Effect of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on Weight Loss in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis	População: IMC <27
Said et al., 2018	Assessment of complex treatment influence on systemic inflammation in overweight type 2 diabetes patients	População: IMC <27
Schiavon et al., 2021	Improved postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes by the dual glucagon-like peptide-1/glucagon receptor agonist SAR425899 in comparison with liraglutide	População: IMC <27
Shamim et al., 2024	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in adolescents with overweight or obesity with or without type 2 diabetes multimorbidity-a systematic review and network meta-analysis	População: não incluiu diabéticos
Simeone et al., 2018	Thromboxane-Dependent Platelet Activation in Obese Subjects with Prediabetes or Early Type 2 Diabetes: Effects of Liraglutide- or Lifestyle Changes-Induced Weight Loss	População: incluiu prédiabéticos
Simeone et al., 2022	Effects of liraglutide vs	População: IMC <27
Smits et al., 2017	The effects of GLP-1 based therapies on postprandial haemodynamics: Two randomised, placebo-controlled trials in overweight type 2 diabetes patients	Desfecho
Smits et al., 2017	Pancreatic Effects of Liraglutide or Sitagliptin in Overweight Patients With Type 2 Diabetes: A 12-Week Randomized, Placebo-Controlled Trial	Desfecho
Smits et al., 2016	Twelve week liraglutide or sitagliptin does not affect hepatic fat in type 2 diabetes: a randomised placebo-controlled trial	População: IMC <27
Sun et al., 2015	Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis	População: IMC <27
Sun et al., 2015	Effect of GLP-1 receptor agonists on waist circumference among type 2 diabetes patients: a systematic review and network meta-analysis	População: IMC <27
Tonneijck et al., 2016	Renal Effects of DPP-4 Inhibitor Sitagliptin or GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide in Overweight Patients With Type 2 Diabetes: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	População: IMC <27
Torbahn et al., 2023	Pharmacological interventions for the management of children and adolescents living with obesity - an update of a Cochrane systematic review with meta-analyses	População: não incluiu diabéticos
Usman et al., 2022	Effect of Glp-1 Receptor Agonists on Systolic Blood Pressure in Patients With Overweight or Obesity: A Network Meta-Analysis	Desenho de estudo
van Eyk et al., 2019	Hepatic triglyceride content does not affect circulating CETP: lessons from a liraglutide intervention trial and a population-based cohort	Desfecho
Vilsbøll et al., 2012	Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials	População: IMC <27
Vosoughi et al., 2022	Effects of GLP-1 agonists on proportion of weight loss in obesity with or without diabetes: Systematic review and meta-analysis	População: não incluiu diabéticos
Wei et al., 2022	Effects of GLP-1 receptor agonists on arrhythmias and its subtypes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis	Desfecho

Autor, Ano	Título	Motivo da exclusão
Wu et al., 2022	Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	População: não incluiu diabéticos
Xia et al., 2021	Comparative efficacy and safety of 8 GLP-1RAs in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis	População: IMC <27
Xie et al., 2022	Efficacy and Safety of Liraglutide and Semaglutide on Weight Loss in People with Obesity or Overweight: A Systematic Review	População: IMC <27
Yugar et al., 2024	The efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in youth with type 2 diabetes: a meta-analysis	População: IMC <27
Zinman et al., 2011	Achieving the composite endpoint 'HbA1c < 7	Desenho de estudo

Fonte: Elaboração própria (2025)

Apêndice 4. Revisões sistemáticas incluídas.

Característica dos estudos

As cinco revisões sistemáticas incluídas neste relatório reportaram desfechos de comparação da liraglutida *versus* placebo. Dois estudos conduziram meta-análise em rede, dois meta-análises diretas e um deles não conduziu meta-análise para o subgrupo de interesse (Tabela A2).

Kirk et al. 2017 conduziram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a evidência de estudos primários e outras revisões sistemáticas publicadas, considerando a eficácia e segurança do uso de agonistas de GLP-1 para a perda de peso na população obesa. 66 referências foram incluídas na revisão. Nas análises de subgrupo, considerando população com obesidade e diabetes mellitus tipo 2 foi incluída uma revisão sistemática (não incluída neste parecer devido à população - $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) e um ECR. Os desfechos avaliados foram alteração do peso corporal, eventos adversos e qualidade de vida.

O objetivo do estudo de **Tsapas et al., 2021**, foi avaliar os efeitos de todos os medicamentos para diabetes mellitus tipo 2 aprovados na Europa ou Estados Unidos no peso corporal e pressão arterial através de uma meta-análise em rede. 424 estudos foram incluídos. Uma análise de subgrupo foi conduzida para a população com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, considerando apenas o desfecho redução do peso corporal.

A revisão sistemática de **Konwar et al., 2022** incluiu estudos avaliando a liraglutida 3,0mg em população com ou sem diabetes e com sobrepeso ou obesidade na redução do peso corporal. Análises foram conduzidas na população geral e em subgrupos (com ou sem diabetes). 14 ECR foram incluídos, sendo apenas 2 conduzidos na população com diabetes mellitus tipo 2 (estudos SCALE e SCALE insulín, também incluídos na revisão sistemática do Nats). Os desfechos relatados para esse subgrupo foram: alteração no peso corporal, na circunferência abdominal e no IMC, proporção de participantes que reduziram 5 ou 10% do seu peso, eventos adversos gerais e sérios e descontinuação por eventos adversos.

Aladel et al., 2023 conduziram uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a eficácia da liraglutida em pacientes adultos com sobrepeso/obesidade e diabetes mellitus tipo 2 ($Hb1Ac > 6,5\%$), considerando os desfechos porcentagem de massa gorda, medidas antropométricas e hemoglobina glicada em ECR e estudos observacionais. Estudos conduzidos em população utilizando insulina foram excluídos. Cinco estudos foram incluídos, três ECR, um estudo observacional de coorte e uma série de casos. Dois dos ECR foram incluídos pelo Nats nesse relatório, e um estudo foi excluído no atual parecer por incluir participantes com $IMC < 27 \text{ kg/m}^2$. No entanto, os autores conduziram as meta-análises apenas com os 2 ECR também incluídos no atual parecer, os estudos Harder et al., 2004 e Mensberg et al., 2016.

Na revisão de **Xie et al. 2024**, foi conduzida uma meta-análise em rede para avaliar a eficácia e a segurança de 7 agonistas do receptor GLP-1 em pacientes com obesidade ou sobrepeso associado a uma comorbidade. Na população de interesse desta demanda os pacientes tinham diabetes mellitus tipo 2 com valores de Hb1Ac entre 7 e 10%. O desfecho primário foi a perda de peso corporal. Dos 27 estudos incluídos, apenas 1 avaliou a liraglutida em pacientes com

obesidade/sobrepeso e diabetes mellitus tipo 2, que foi o estudo SCALE também incluído nesse relatório. Os desfechos avaliados para esse subgrupo foram redução de peso corporal, da circunferência abdominal, dos níveis de Hb1Ac e da glicemia em jejum.

Tabela A2. Revisões sistemáticas incluídas pelo Nats

Estudo	Desenho	População/Supgrupo	Estudos*	Principais resultados
Kirk, 2017	RS	Subgrupo - Pacientes com obesidade (IMC ≥30 kg/m²)	1	Liraglutida 0,6 a 3mg vs.placebo: <u>Eventos adversos:</u> RR 1,1 (1,02; 1,2) <u>Eventos adversos graves:</u> RR 1,4 (0,8; 2,6)
Tsapas, 2021	RSNMA	Subgrupo - Pacientes adultos com DM2 e obesidade (IMC ≥30 kg/m²), estudos com mais de 24 semans de duração. Permitido tratamento concomitante com metformina	NR	Liraglutida sem restrição de dose vs.placebo: <u>Peso corporal (kg):</u> DM= -2,28 (-2,64; -1,91) Liraglutida 3mg vs.placebo: <u>Peso corporal (kg):</u> DM= -4,14 (-4,95; -3,32) <u>Circunferência abdominal (cm):</u> DM=-3,11 (-3,88; -2,34) <u>IMC (kg/m²):</u> DM=-1,40 (-1,73; -1,07)
Konwar, 2022	RSMA	Subgrupo – Pacientes adultos com sobrepeso/obesidade (IMC ≥27 kg/m²) e DM2	2	<u>Redução ≥ 5% do peso corporal:</u> RR=2,34 (1,93; 2,85) <u>Redução ≥ 10% do peso corporal:</u> RR=3,64, (2,46; 5,40) <u>Eventos adversos:</u> RR=1,06 (1,01; 1,11) <u>Eventos adversos sérios:</u> RR=1,11 (0,67; 1,84) <u>Descontinuação por EA:</u> RR=2,53 (1,00; 6,37)
Aladel, 2023	RSMA	Pacientes adultos com sobrepeso/obesidade (IMC ≥27 kg/m²) e DM2	2	Liraglutida 0,6 a 1,8mg vs.placebo: <u>Gordura corporal (kg):</u> DM= -0,56 [-1,42; 0,31] <u>Peso corporal (kg):</u> DM = -0,68 [-2,63; 1,26] <u>Hb1Ac (%):</u> -1,25 [-2,13; -0,36]
Xie, 2024	RSNMA	Subgrupo – Pacientes adultos com sobrepeso/obesidade (IMC I ≥27 kg/m²) e DM2 (≥ 16 semanas de tratamento)	NR	Liraglutida 3mg vs. placebo: <u>Peso corporal (kg):</u> DM= -4,00 [-5,29; -2,71] <u>Circunferência abdominal (cm):</u> DM = -3,40 [-5,24; -1,56] <u>Hb1Ac (%):</u> DM= -1,00 [-1,65; -0,35] <u>GJ (mg/dl):</u> DM= -34,10 [-64,03; -4,17]

Legenda: RS=revisão sistemática; RSNMA=revisão sistemática com meta-análise em rede; RSMA=revisão sistemática com meta-análise; RR=risco relativo; DM=diferença de média; DM2=diabetes mellitus tipo 2
* estudos relatando a comparação liraglutida vs. placebo. Em negrito resultados significativos

Avaliação da qualidade metodológica

As revisões sistemáticas incluídas neste parecer foram avaliadas pela ferramenta AMSTAR-2: *a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions* (54), sendo todas considerada de qualidade ‘baixa’ ou ‘criticamente baixa’, pelo Nats (Tabela A3). Os principais desvios de qualidade identificados foram: ausência de lista dos estudos excluídos, ausência de relato das fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão, falta de avaliação do potencial impacto do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados das meta-análises, falta de explicação do risco de viés em estudos individuais ao interpretar ou discutir os resultados da revisão, e falta de avaliação do viés de publicação.

Tabela A3. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída pela ferramenta AMSTAR 2

Estudo	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	Qualidade geral
Kirk, 2017	S	N	S	S	N	N	N	N	S	N	S	N	N	N	N	S	Criticamente baixa
Tsapas, 2021	S	S	S	PS	S	S	N	PS	S	N	S	S	S	N	S	S	Baixa
Konwar, 2022	S	S	S	S	S	S	N	S	S	N	S	N	N	N	S	S	Criticamente baixa
Aladel, 2023	S	S	N	PS	N	S	N	S	S	N	S	N	N	N	N	S	Criticamente baixa
Xie, 2024	S	S	S	PS	N	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Baixa

LEGENDA: S – Sim, N – Não, PS – Parcialmente sim.

1- As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO? **2-** O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? **3-** Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão? **4-** Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? **5-** Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata? **6-** Os autores da revisão realizaram extração de dados em duplicata? **7-** Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões? **8-** Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados? **9-** Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? **10-** Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão? **11-** Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados? **12-** Se uma metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial de RoB em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou síntese de outras evidências? **13-** Os autores da revisão explicaram o RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? **14-** Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? **15-** Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés do estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? **16-** Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?

Apêndice 5. Meta-análises dos desfechos secundários e das análises de subgrupo.

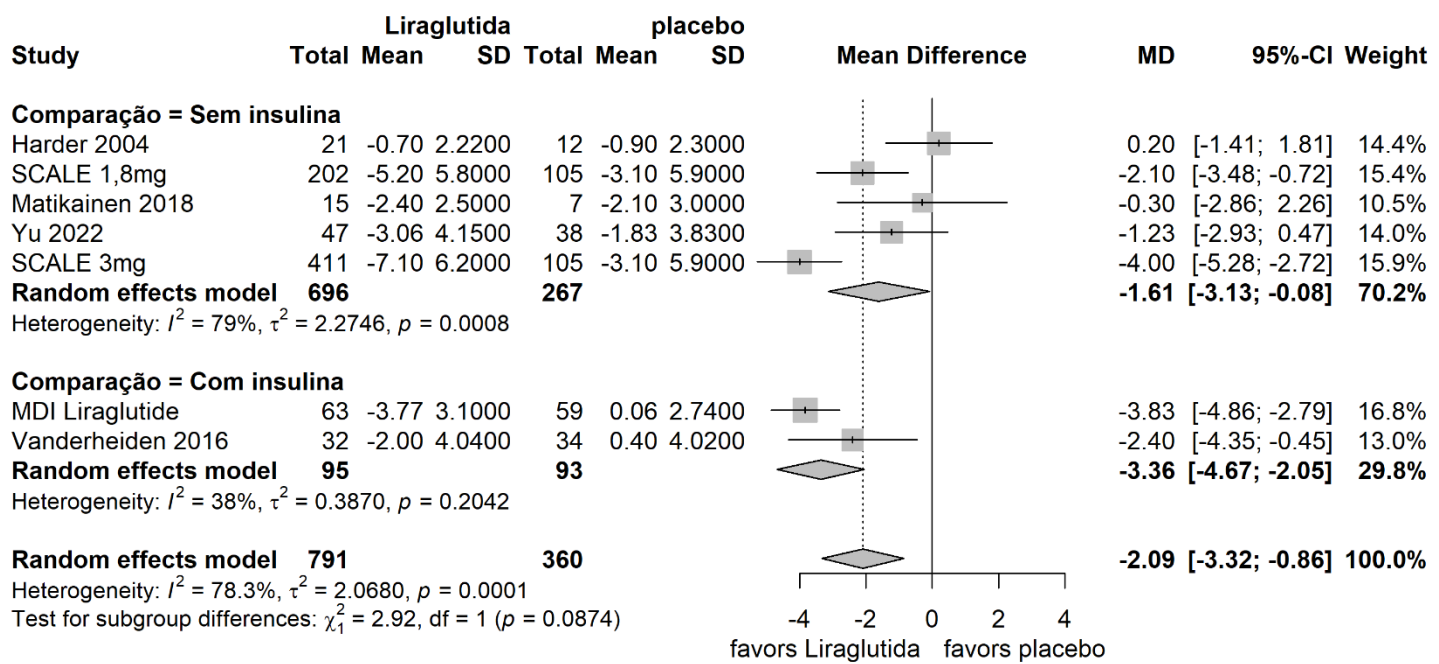


Figura A1. Meta-análise para o desfecho redução do peso corporal – análise de subgrupo, estudos em pacientes com ou sem insulina.

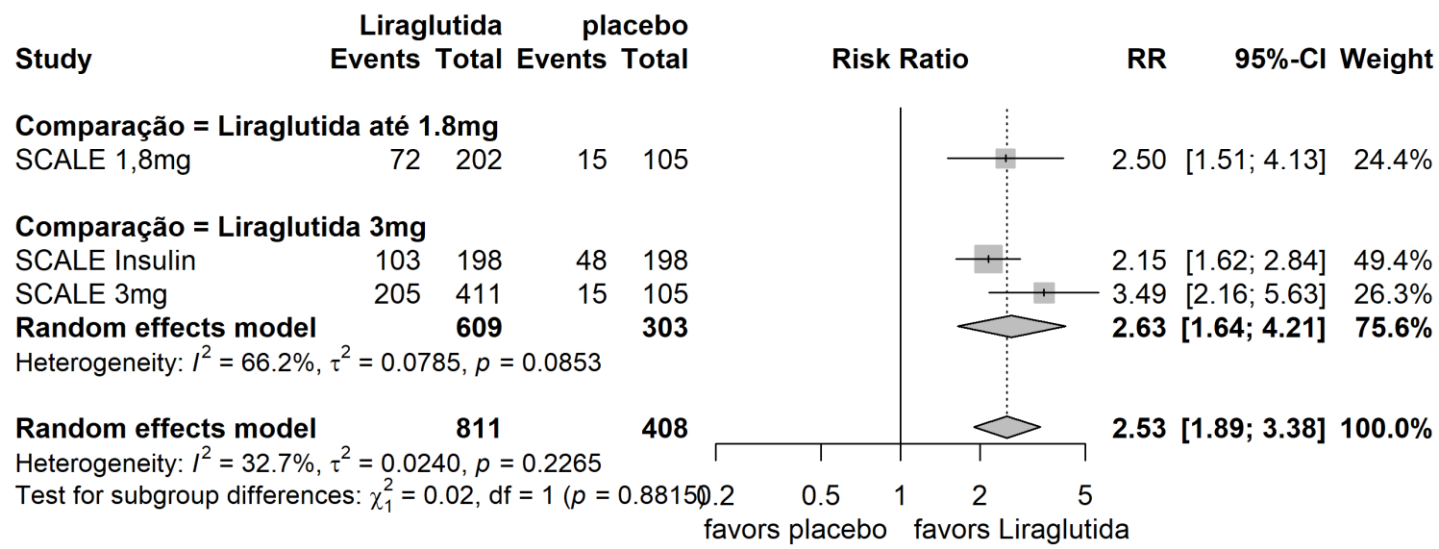


Figura A2. Meta-análise para o desfecho redução do peso corporal ≥ 5%.

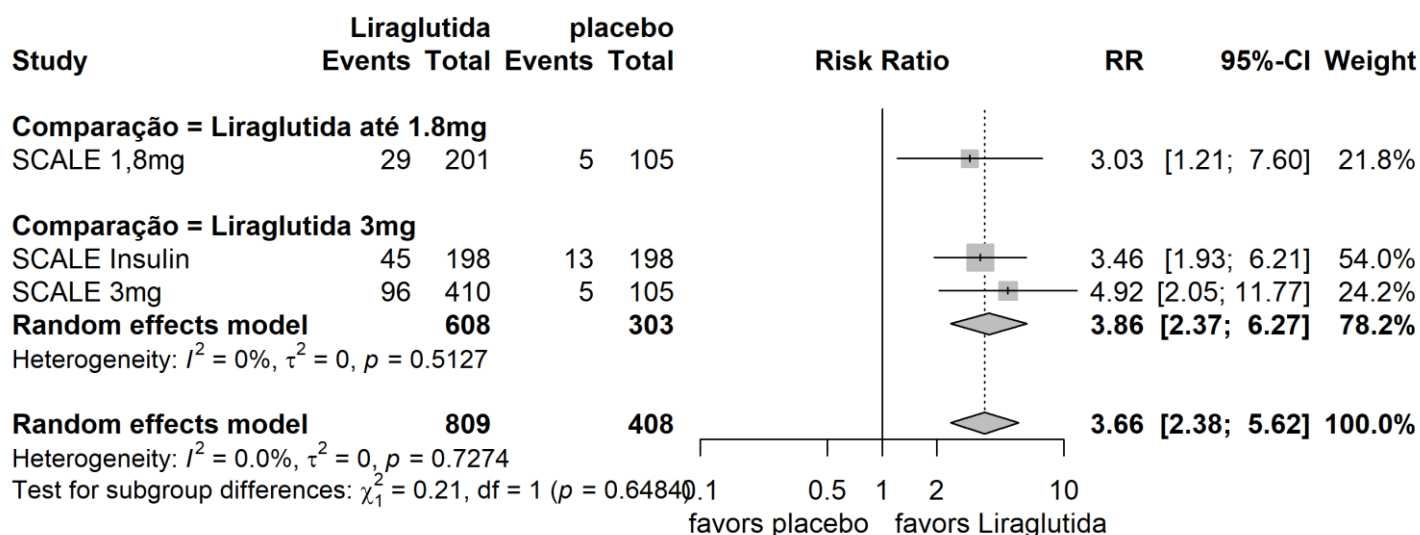


Figura A3. Meta-análise para o desfecho redução do peso corporal $\geq 10\%$.

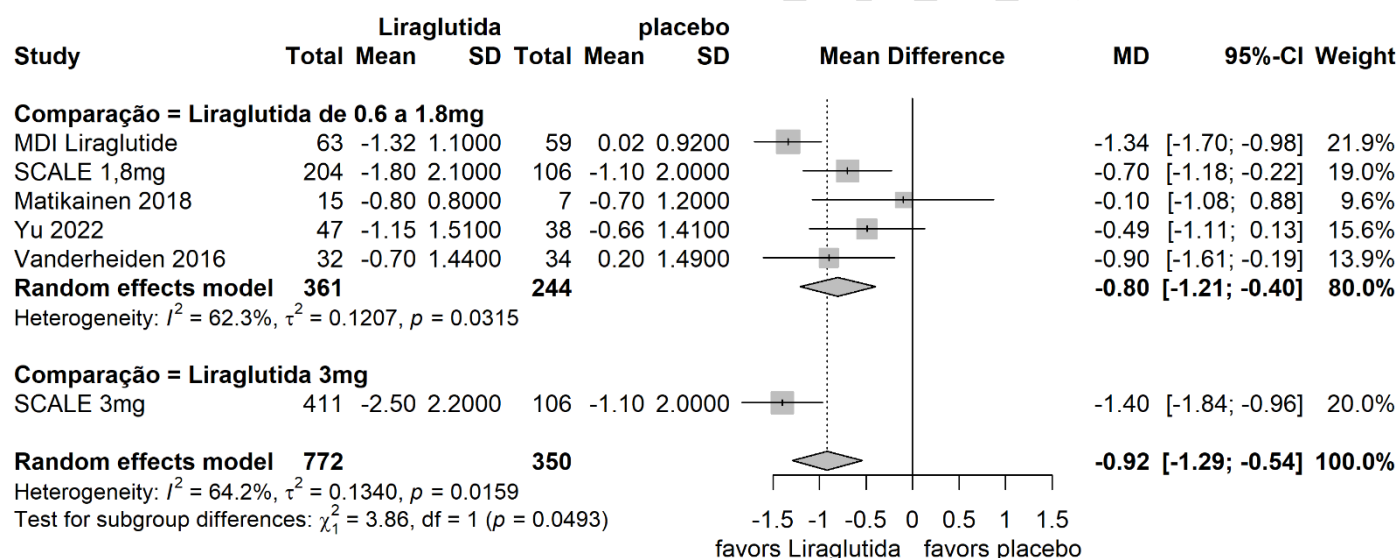


Figura A4. Meta-análise para o desfecho redução do IMC.

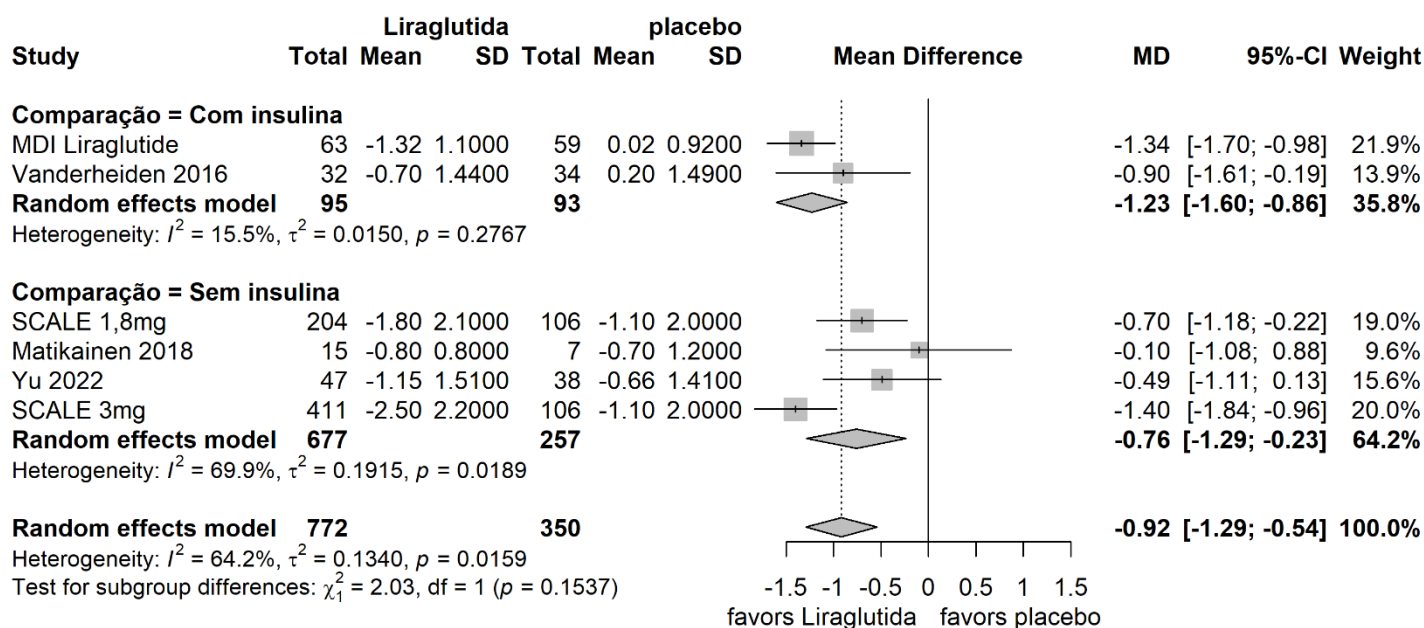


Figura A5. Meta-análise para o desfecho redução do IMC – análise de subgrupo, estudos em pacientes com ou sem insulina.

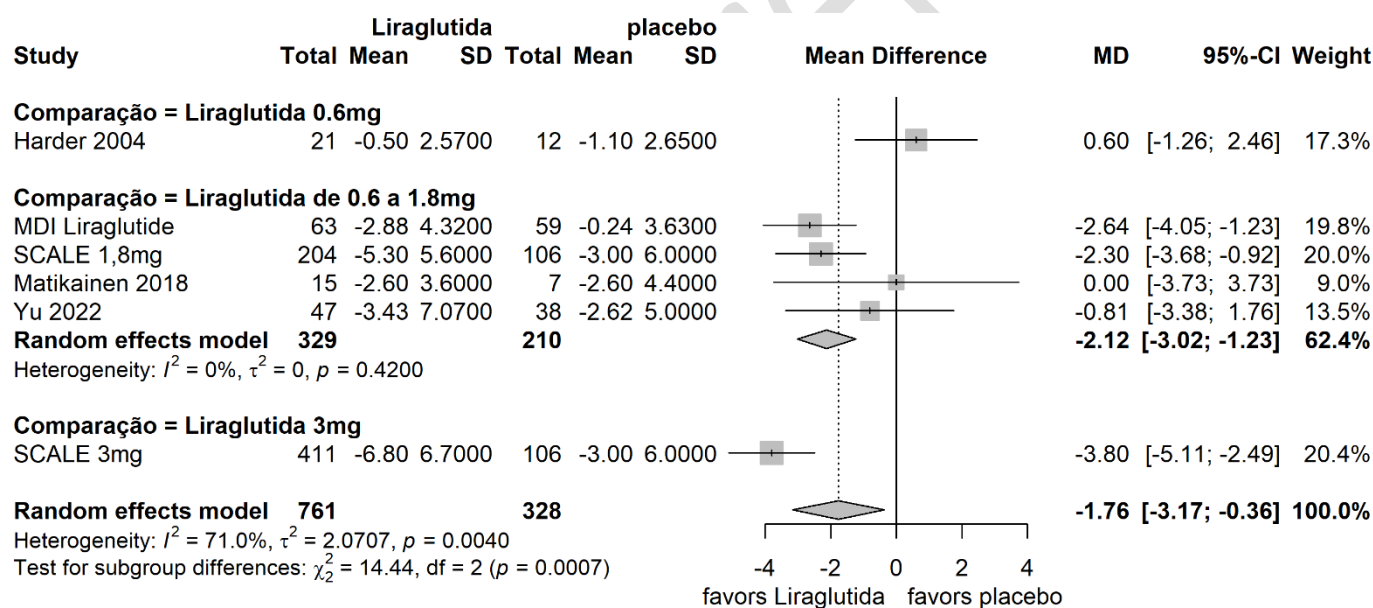


Figura A6. Meta-análise para o desfecho redução da circunferência abdominal.

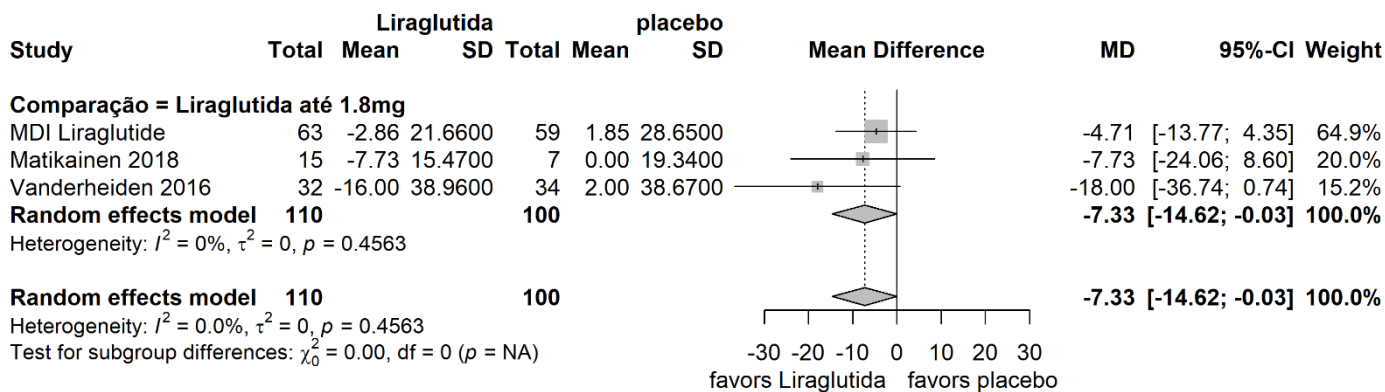


Figura A7. Meta-análise para o desfecho redução do colesterol total.

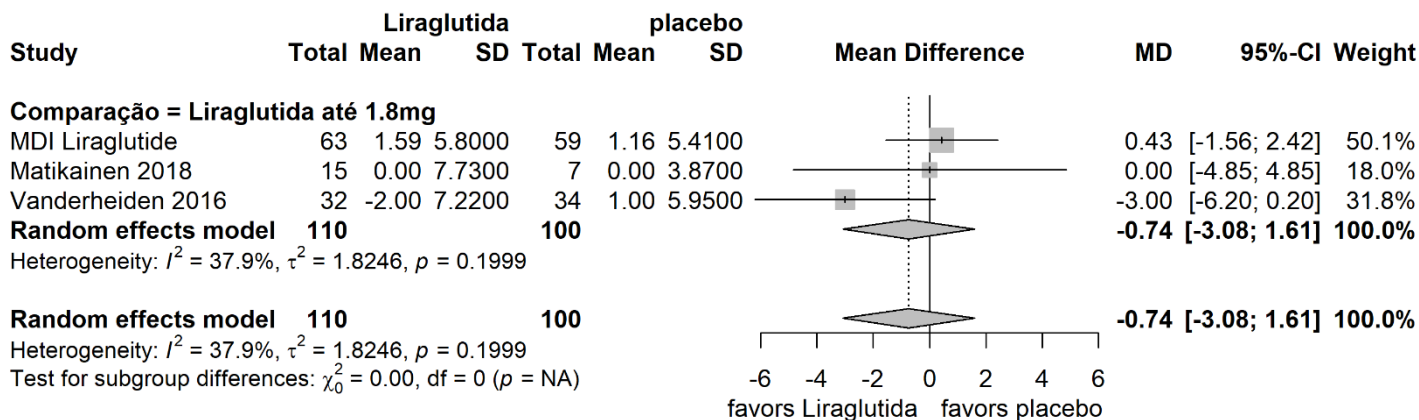


Figura A8. Meta-análise para o desfecho níveis de HDL.

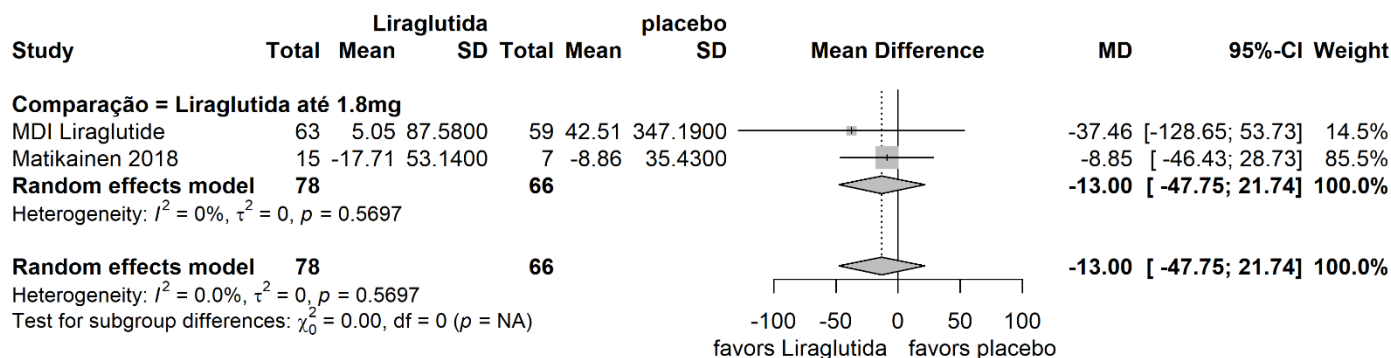


Figura A9. Meta-análise para o desfecho redução dos níveis de triglicerídeos.

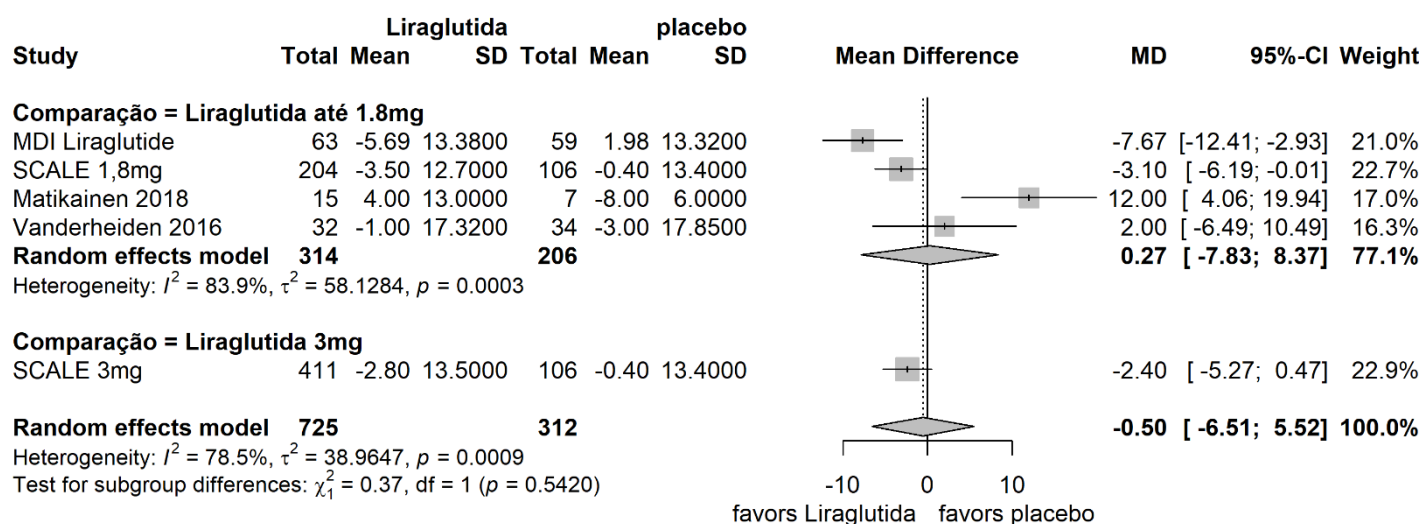


Figura A10. Meta-análise para o desfecho redução da pressão arterial sistólica.

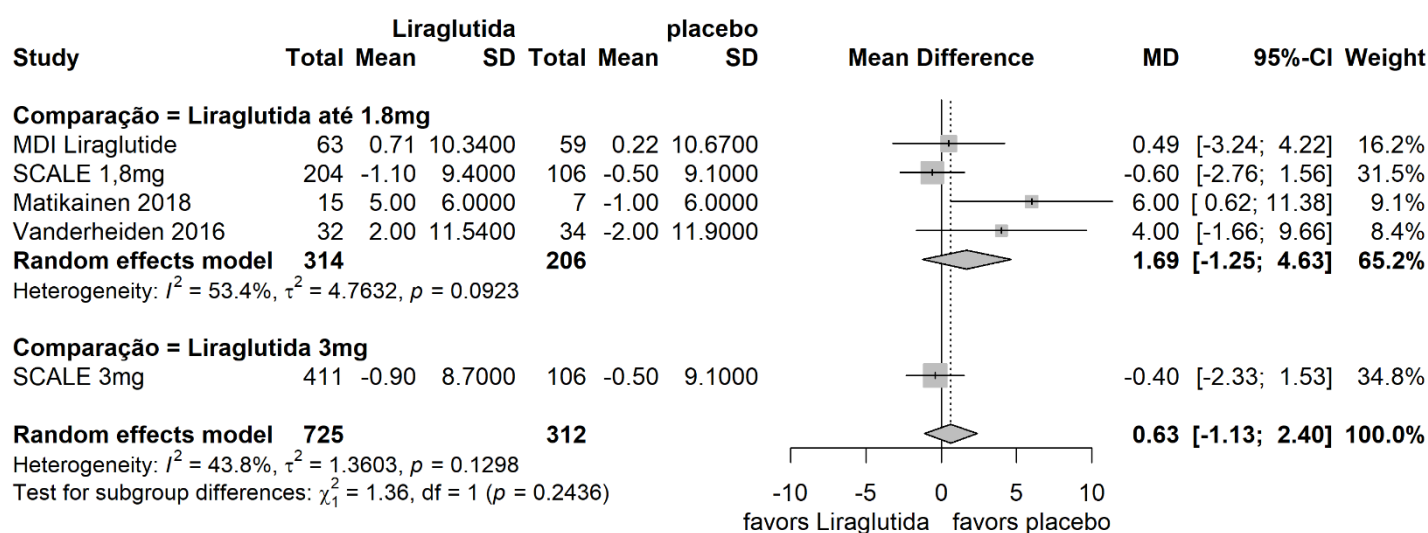


Figura A11. Meta-análise para o desfecho redução da pressão arterial diastólica.

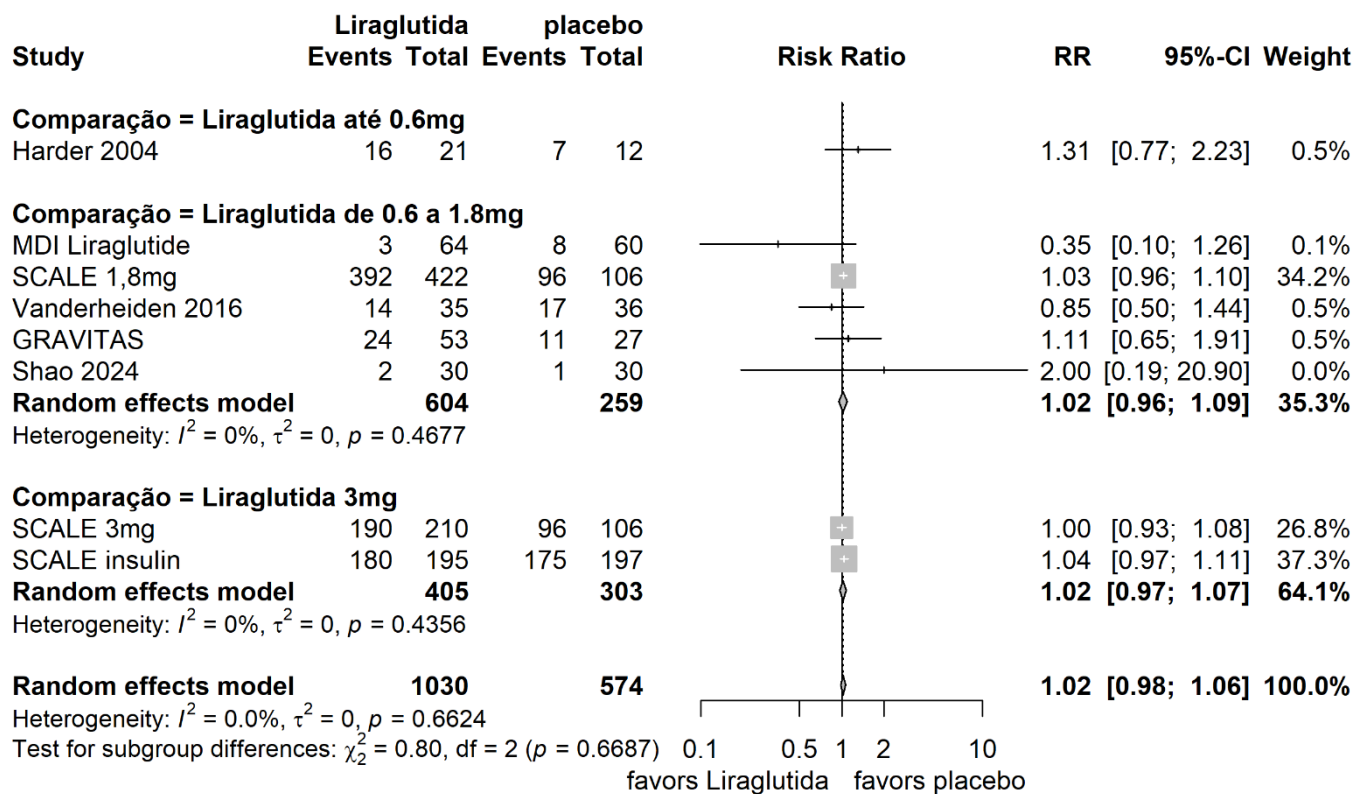


Figura A12. Meta-análise para o desfecho incidência de eventos adversos.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136