



Brasília, DF | Agosto de 2025

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

Nº 1032

**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](mailto: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

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira

Tháís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

### **Propriedade Intelectual (patente)**

MunIQUE 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

### **Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública**

Nayra ThamiRES Alves Ramos - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

### **Revisão**

Yara Andrade Marques - CGATS/DGITS/SECTICS/MS  
Ágatha da Silva Ferreira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS  
Annemeri Livinalli - C GATS/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  
Clementina Corah Lucas Prado- DGITS/SECTICS/MS

## 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.

## 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.

## TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Características basais dos ensaios clínicos randomizados incluídos.....  | 27 |
| Tabela 2. Características basais do estudo LEADER.....   | 38 |
| Tabela 3. Resultados primários e secundário do estudo LEADER (16).....   | 39 |
| Tabela 4. Custo do tratamento, assumindo que a dose estimada possa chegar até 1,8 mg (Análise 2).....  | 48 |
| Tabela 5. Parâmetros atualizados na análise complementar feita pelo Nats.....  | 49 |
| Tabela 6. RCEI: análise complementar feita pelo Nats.....  | 50 |
| Tabela 7. População estimada pelo NATS.....  | 56 |
| Tabela 8. Taxa de difusão nos diferentes cenários – proposto pelo NATS.....  | 56 |
| 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.....  | 57 |
| 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.....   | 57 |
| 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.....                              | 58 |
| 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.....                              | 58 |
| Tabela 13. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 46/2025 - Liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2.....  | 66 |
| Tabela 14. Valores identificados para as apresentações da EMS no dia 07 de julho de 2025.....  | 80 |
| Tabela 15. Custo do tratamento anual com novo valor (incluído o valor da agulha).....  | 81 |
| Tabela 16. RCEI considerando os valores identificados na CMED para apresentações da EMS.....   | 81 |
| Tabela 17. População estimada pelo NATS conforme sugestão da ABESO, SBD e SBEM.....  | 83 |
| Tabela 18. Análise realizada pelo Nats, considerando dose máxima de 1,8 mg – incluindo pacientes adultos com mais de 50 anos, com obesidade e com 2 ou mais comorbidades. SOMENTE CUSTO DAS TECNOLOGIAS..... | 83 |
| Tabela 19. Análise realizada pelo Nats, considerando dose máxima de 3,0 mg – incluindo Pacientes adultos com mais de 50 anos, com obesidade e com 2 ou mais comorbidades. SOMENTE CUSTO DAS TECNOLOGIAS..... | 84 |

## QUADROS

|  |    |
|--|----|
| Quadro 1. Ficha com descrição técnica da tecnologia.....   | 16 |
| Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....   | 18 |
| Quadro 3. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.....  | 19 |
| Quadro 4. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaborada pelo Nats.....  | 20 |
| Quadro 5. Divergências entre as listas de publicações incluídas pelo demandante e pelo Nats.....   | 23 |
| Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.....   | 37 |
| Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores. da análise crítica.....  | 40 |
| Quadro 8. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.....  | 52 |
| Quadro 9: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2.....   | 60 |
| Quadro 10. Custo anual do tratamento por paciente dos medicamentos identificados no MHT com registro na Anvisa e preço CMED.....   | 62 |
| Quadro 11. Recomendação de agências internacionais de ATS.....   | 63 |
| Quadro 12. Opiniões favoráveis à incorporação liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2 nas contribuições recebidas na CP nº 46/2025.....      | 67 |
| Quadro 13. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 46/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relativos à tecnologia avaliada..... | 71 |

## FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo Nats .....  | 22 |
| Figura 2. Meta-análise para o desfecho redução do peso corporal. ....  | 30 |
| Figura 3. Meta-análise para o desfecho redução da hemoglobina glicada.....                                   | 32 |
| Figura 4. Meta-análise para o desfecho redução dos níveis de LDL (mmol/L). ....                              | 32 |
| Figura 5. Meta-análise para o desfecho incidência de eventos adversos sérios. ....                           | 34 |
| Figura 6. Meta-análise para o desfecho descontinuação por eventos adversos. ....                             | 35 |
| Figura 7. Incidências cumulativas dos desfechos avaliados no estudo LEADER (16).....                         | 39 |
| Figura 8. Representação esquemática do modelo proposto pelo demandante.....                                  | 42 |
| Figura 9. Probabilidades apresentadas pelo demandante. ....  | 43 |
| Figura 10. Probabilidades adotadas no modelo de Markov para liraglutida + tratamento padrão. ....            | 43 |
| Figura 11. Probabilidades adotadas no modelo de Markov para o tratamento padrão.....                         | 43 |
| Figura 12. Custos incluídos pelo demandante (parte 1). ....  | 45 |
| Figura 13. Custos incluídos pelo demandante (parte 2). ....  | 45 |
| Figura 14. Resultado da análise de custo-efetividade. ....   | 46 |
| Figura 15. Resultado da análise de sensibilidade probabilística. ....  | 46 |
| Figura 16. Análise de sensibilidade determinística (Desfecho: Anos de vida ganho; Dose máxima: 1,8 mg) ..... | 51 |
| Figura 17. Análise de sensibilidade determinística (Desfecho: AVAQ; Dose máxima: 1,8 mg).....                | 51 |
| Figura 18. Análise de sensibilidade probabilística (Desfecho: Anos de vida ganho; Dose máxima: 1,8 mg).....  | 52 |
| Figura 19. Análise de sensibilidade probabilística (Desfecho: AVAQ; Dose máxima: 1,8 mg) .....               | 52 |
| Figura 20. Market Share de utilização da tecnologia proposta pelo demandante.....                            | 54 |
| Figura 21. Estimativa da população elegível pelo demandante.....   | 54 |
| Figura 22. Número de pacientes tratados com liraglutida, conforme a participação de mercado proposta.....    | 55 |
| Figura 23. Avaliação do impacto orçamentário. ....   | 55 |
| Figura 24. Frequência de outros medicamentos mais citados. ....  | 73 |

## Sumário

|              |   |           |
|--------------|---|-----------|
| 1.           | APRESENTAÇÃO .....  | 10        |
| 2.           | CONFLITOS DE INTERESSE.....   | 10        |
| 3.           | <b>RESUMO EXECUTIVO .....</b>   | <b>11</b> |
| 4.           | INTRODUÇÃO .....  | 15        |
|              | 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....                                  | 15        |
|              | 4.2 Tratamento recomendado.....   | 16        |
| 5.           | FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....  | 16        |
|              | 5.1 Preço proposto para incorporação .....  | 18        |
| 6.           | EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....  | 18        |
|              | 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....  | 18        |
|              | 6.2 Busca por evidências realizada pelos pareceristas do Nats .....                     | 20        |
|              | 6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos .....  | 24        |
|              | 6.2.2 Síntese dos resultados.....   | 29        |
|              | Medidas antropométricas.....  | 30        |
|              | Redução da hemoglobina glicada .....  | 31        |
|              | Perfil lipídico.....  | 32        |
|              | Redução da pressão arterial.....  | 33        |
|              | Eventos adversos gerais .....   | 33        |
|              | Eventos adversos sérios .....   | 33        |
|              | Descontinuação por eventos adversos .....   | 34        |
|              | 6.2.3 Avaliação do risco de viés dos ECR.....   | 35        |
|              | 6.2.4 Certeza geral das evidências (GRADE).....   | 36        |
|              | 6.2.5 Evidência complementar.....   | 37        |
|              | 6.2.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....                             | 40        |
| 7.           | EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....  | 40        |
|              | 7.1 Análise de custo-efetividade .....  | 40        |
|              | 7.1.1 Análise crítica do NATS.....  | 47        |
|              | 7.2. Impacto orçamentário .....   | 52        |
|              | 7.2.1 Análise crítica do NATS.....  | 55        |
| 8.           | MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....  | 60        |
| 9.           | RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....   | 63        |
| 10.          | CONSIDERAÇÕES FINAIS .....  | 64        |
| 11.          | PERSPECTIVA DO PACIENTE .....   | 64        |
| 12.          | CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL.....                       | 65        |
| 13.          | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR .....   | 65        |
| 14.          | CONSULTA PÚBLICA .....  | 66        |
|              | 14.1 Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública ..... | 66        |
|              | 14.2 Contribuições para o tópico evidências científicas .....                           | 77        |
|              | 14.3 Contribuições para o tópico estudos econômicos .....                               | 79        |
|              | 14.3.1 Novas análises realizadas pelo NATS .....  | 80        |
|              | 14.4 Considerações pós-consulta pública .....   | 84        |
| 15.          | CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO FINAL.....                         | 85        |
| 16.          | RECOMENDAÇÃO FINAL .....  | 85        |
| 17.          | REFERÊNCIAS.....  | 86        |
| APÊNDICES 92 |   |           |
|              | Apêndice 1. Patentes da liraglutida .....   | 92        |
|              | Apêndice 2. Estratégia de busca elaborada pelo NATS.....                                | 95        |



|  |     |
|--|-----|
| Apêndice 3. Lista dos estudos excluídos pelo Nats. ....                              | 98  |
| Apêndice 4. Revisões sistemáticas incluídas.....                                     | 102 |
| Apêndice 5. Meta-análises dos desfechos secundários e das análises de subgrupo. .... | 105 |

## 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.

### 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 e 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 (m<sup>2</sup>) do indivíduo. Para adultos, considera-se sobrepeso quando o IMC é entre 25 e 30 kg/m<sup>2</sup>, e obesidade quando o IMC é maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup>. 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 (HbA1c) (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:** Liraglutida é recomendada pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), em indivíduos adultos com obesidade com IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> 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

IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. 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.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram detectadas 6 tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes diagnosticados com obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Cinco agonistas de GLP-1 (tirzepatida, survodutida, orforgliprona, mazdutida e retatrutida) e uma associação de agonista do receptor de amilina; agonista do receptor de calcitonina; e agonista de GLP-1 (cagrilintida + semaglutida). Dentre estes, apenas tirzepatida está registrada na Anvisa e apresenta um custo anual de tratamento de R\$ 28.983,24, por paciente (PMVG 18%).

**Considerações finais:** A evidência clínica avaliada pelo Nats mostrou a superioridade da liraglutida na redução do peso corporal e da HbA1c, 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 graves, 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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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 sobre as 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.

**Consulta pública:** Na consulta pública nº 46, 98,3% (n = 430) dos respondentes se manifestaram favoravelmente à incorporação da liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2, destacando benefícios como a eficácia clínica no controle glicêmico e metabólico, a perda de peso, a melhora na qualidade de vida e a segurança do tratamento. A tecnologia foi valorizada por sua facilidade de uso, adesão satisfatória e potencial de reduzir internações, complicações associadas e custos para o SUS. Entre os aspectos negativos apontados, destacaram-se o alto custo do medicamento, a necessidade de aplicação subcutânea diária e a ocorrência de eventos adversos, além de casos de efeito platô e rebote. Ainda assim, esses fatores foram considerados manejáveis, não sendo um impeditivo à incorporação. Quanto à experiência com outras tecnologias, mencionaram-se a menor eficácia, a maior frequência de eventos adversos, o alto custo e a baixa adesão. As contribuições recebidas quanto às evidências científicas reforçaram a eficácia e segurança da liraglutida, destacaram os benefícios associados à sua incorporação e ressaltaram as necessidades não assistidas no SUS para essa população. Além disso, destacou-se que outra empresa já possui autorização para a produção da molécula, com registro de liraglutida já aprovado na Anvisa com indicação para diabetes *mellitus* tipo 2 e

controle do peso. O demandante enviou uma contribuição reforçando a indicação para o subgrupo com doença cardiovascular. Nas contribuições no tópico estudos econômicos, o demandante destacou que a incorporação da tecnologia pode gerar economia a longo prazo, evitando gastos com complicações relacionadas à obesidade e ao diabetes tipo 2 (DM2). Na nova análise de impacto orçamentário, ao considerar pacientes adultos com mais de 50 anos, com obesidade e com 2 ou mais comorbidades, calculou que no cenário base o impacto acumulado em 5 anos seria de R\$ 2.130.687.980 (dose de 1,8 mg) e R\$ 3.471.787.672 (dose de 3 mg).

**Contribuições do comitê de medicamentos na apreciação final:** Na 25ª reunião extraordinária da Conitec, após a apresentação dos dados da consulta pública, discutiu-se sobre as divergências nas RCEI reportadas pelo demandante e Nats. O Nats pontuou os ajustes feitos no modelo econômico, resultando em valores de RCEI discrepantes dos demonstrados pelo demandante. Outro ponto discutido foi o recorte populacional apresentado pelo demandante no retorno da consulta pública, o que poderia gerar inequidade e desigualdade de acesso ao tratamento. Também se discutiu a necessidade da implantação de ações integradas e políticas intersetoriais, especialmente de caráter educacional, voltadas à promoção de mudanças sustentáveis no estilo de vida, visto que o tratamento medicamentoso isolado apresenta limitações evidenciadas em estudos clínicos, como a estagnação da perda de peso e o reganho posterior. O Comitê buscou considerar para a decisão as dimensões clínicas, organizacionais, econômicas e dos próprios pacientes, ressaltando que a decisão não teve caráter restritivo apenas por razões orçamentárias, mas foi fundamentada em evidências que orientam que o manejo farmacológico da obesidade em escala populacional, deve estar necessariamente articulado a outras estratégias complementares.

**Recomendação final:** Aos 20 (vinte) dias do mês de agosto de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 25ª reunião extraordinária da Conitec, deliberaram por maioria simples manter a recomendação de não incorporação da liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Para essa recomendação, considerou-se os elevados valores da RCEI e impacto orçamentário incremental, além da falta de políticas intersetoriais integradas para o tratamento desses pacientes, visto que as evidências apresentadas orientam que o manejo farmacológico da obesidade em escala populacional deve estar necessariamente articulado a outras estratégias complementares. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1032/2025.

| COMPÊNDIO ECONÔMICO                       |  |
|---|--|
| Preço CMED (PMVG 18%)                     | R\$ 206,61   |
| Preço final proposto para incorporação    | R\$ 202,47 (proposta pelo demandante – ABESO)<br>R\$ 206,61 (proposta pelo fabricante – EMS)<br>Não houve proposta de preço pela Novo Nordisk  |
| Desconto sobre preço CMED                 | 2%   |
| Custo de tratamento por paciente (anual)  | Dose máxima de 1,8mg: R\$ 7.549,38 (ano 1); R\$ 7.711,36 (demais anos)*<br>Dose máxima de 3,0mg: R\$ 12.163,67 (ano 1); R\$ 12.637,45 (demais anos)*   |
| Resultado da análise de custo-efetividade | Dose máxima de 1,8mg: R\$ 227.218/AVAQ*<br>Dose máxima de 3,0mg: R\$ 372.024/AVAQ*   |
| População estimada                        | Pacientes adultos com obesidade e diabetes: 4.196.128 a 4.329.806/ano<br>Pacientes adultos com obesidade e com 2 ou mais comorbidades: 571.473 a 589.678/ano<br>Pacientes adultos com obesidade, doença cardiovascular e com mais de 50 anos: 173.057 a 192.062/ano  |
| Impacto orçamentário                      | <u>Dose máxima de 1,8mg:</u><br>Pacientes adultos com obesidade e diabetes: R\$ 3,16 bilhões (Ano 1); 16,6 bilhões (Ano 5);<br>Cinco anos acumulados: 49,2 bilhões*<br>Pacientes adultos com obesidade e com 2 ou mais comorbidades: R\$ 362 milhões (Ano 1);<br>1,8 bilhões (Ano 5); Cinco anos acumulados: 5,6 bilhões*<br>Pacientes adultos com mais de 50 anos, com obesidade e com 2 ou mais comorbidades:<br>R\$ 130 milhões (Ano 1); 737 milhões (Ano 5); Cinco anos acumulados: 2,1 bilhões*<br><u>Dose máxima de 3,0mg:</u><br>Pacientes adultos com obesidade e diabetes: R\$ 5,1 bilhões (Ano 1); 27,1 bilhões (Ano 5);<br>Cinco anos acumulados: 80 bilhões* |

Pacientes adultos com obesidade e com 2 ou mais comorbidades: R\$ 583 milhões (Ano 1); 3,1 bilhões (Ano 5); Cinco anos acumulados: 9,1 bilhões\*

Pacientes adultos com mais de 50 anos, com obesidade e com 2 ou mais comorbidades: R\$ 210 milhões (Ano 1); 1,2 bilhões (Ano 5); Cinco anos acumulados: 3,4 bilhões\*

\* para esses cálculos foi utilizado o preço de R\$ 202,47

## 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 e 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  $\beta$  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).

## 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/m<sup>2</sup>, pacientes que apresentem IMC maior ou igual a 40 Kg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, 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 símile 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, os medicamentos Victoza® e Lirux® (liraglutida) são comercializado no Brasil, com todas as suas apresentações registradas sob a titularidade da empresa Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda e EMS S.A respectivamente. No entanto, a indicação destas tecnologias em bula é exclusivamente para o tratamento do DM2, não contemplando o manejo da obesidade.

**Quadro 1. Ficha com descrição técnica da tecnologia.**

|                        |             |
|------------------------|-------------|
| <b>Tipo</b>            | Medicamento |
| <b>Princípio ativo</b> | Liraglutida |



|   |  |
|---|--|
| <b>Nome comercial</b>                     | Saxenda® e Olire®  |
| <b>Apresentação</b>                       | 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.  |
| <b>Detentor do registro</b>               | Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda e EMS S.A   |
| <b>Fabricante</b>                         | Novo Nordisk A/S ou Novo Nordisk Pharmaceutical Industries, LP e EMS S.A.  |
| <b>Indicação aprovada na Anvisa</b>       | - 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/m <sup>2</sup> ou maior (obesidade) ou, 27 kg/m <sup>2</sup> ou maior (sobrepeso) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, como disglucemia (pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2), hipertensão arterial, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono.<br>- 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/m <sup>2</sup> para adultos por pontos de corte internacionais).          |
| <b>Indicação proposta</b>                 | Para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2  |
| <b>Posologia e Forma de Administração</b> | 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. 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. |
| <b>Patente</b>                            | <b>Patentes vigentes:</b> PI0820535 (formulação, vigência prevista até 14/11/2028); PI1014760 (formulação, vigência prevista até 25/06/2030); BR112015020143 (formulação, vigência prevista até 27/02/2034).<br><b>Patentes vigentes “sub judice”:</b> 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.  |

Fonte: Bulas do Saxenda (10) e Olire

**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.

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, colestase, cefaleia, tontura, disgeusia, erupção cutânea, insônia, aumento da lipase e da amilase. As reações gastrointestinais são as mais frequentemente relatadas.

### 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<br>6 MG/ML SOL INJ CT X 1 CAR VD TRANS X<br>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.

### 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.**

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <b>População</b>                   | Pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2.  |
| <b>Intervenção (tecnologia)</b>    | Liraglutida SC   |
| <b>Comparador</b>                  | Placebo SC   |
| <b>Desfechos (<i>Outcomes</i>)</b> | <b>Primários</b><br>- Eventos cardiovasculares maiores evitados (MACE);<br>- Mudança percentual do peso corporal ( $\geq 5\%$ e $> 10\%$ );<br>- Redução média de peso;<br><b>Secundários:</b><br>- Medidas antropométricas<br>- Parâmetros cardiovasculares (Frequência cardíaca, Variação do ritmo cardíaco, função diastólica, pressão arterial);<br>- Parâmetros metabólicos (perfil lipídico e glicêmico) |
| <b>Tipo de estudo</b>              | 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.

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.**

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>População</b>                | Pacientes com obesidade* e diabetes mellitus tipo 2.  |
| <b>Intervenção (tecnologia)</b> | Liraglutida SC  |
| <b>Comparador</b>               | Placebo SC, medidas não farmacológicas** ou cirurgia bariátrica   |
| <b>Desfechos (Outcomes)</b>     | <b>Desfechos primários</b><br>- Eventos cardiovasculares maiores evitados (MACE);<br>- Redução média do peso corporal;<br>- Redução da HbA1c;<br>- Redução do LDL;<br>- Eventos adversos sérios;<br>- Descontinuação por eventos adversos;<br><b>Desfechos secundários</b><br>- 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 |
| <b>Tipo de estudo</b>           | Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados   |

Legenda: SC=subcutâneo; HbA1c=hemoglobina glicada; LDL= *low density lipoprotein*; IMC=índice de massa corporal.

Fonte: Elaboração própria (2025). \*Ou sobrepeso com  $IMC \geq 27 \text{kg/m}^2$  \*\* 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  $IMC \geq 30 \text{kg/m}^2$  ou para sobrepeso ( $IMC \geq 27 \text{kg/m}^2$ ) na presença de comorbidades (como DM2) (10), foram incluídos também estudos com participantes com  $IMC \geq 27 \text{kg/m}^2$  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.

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  $30 \text{kg/m}^2$ );
- Estudos que incluíram participantes pré-diabéticos;

- Estudos onde o critério de inclusão era  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ;
- 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 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.

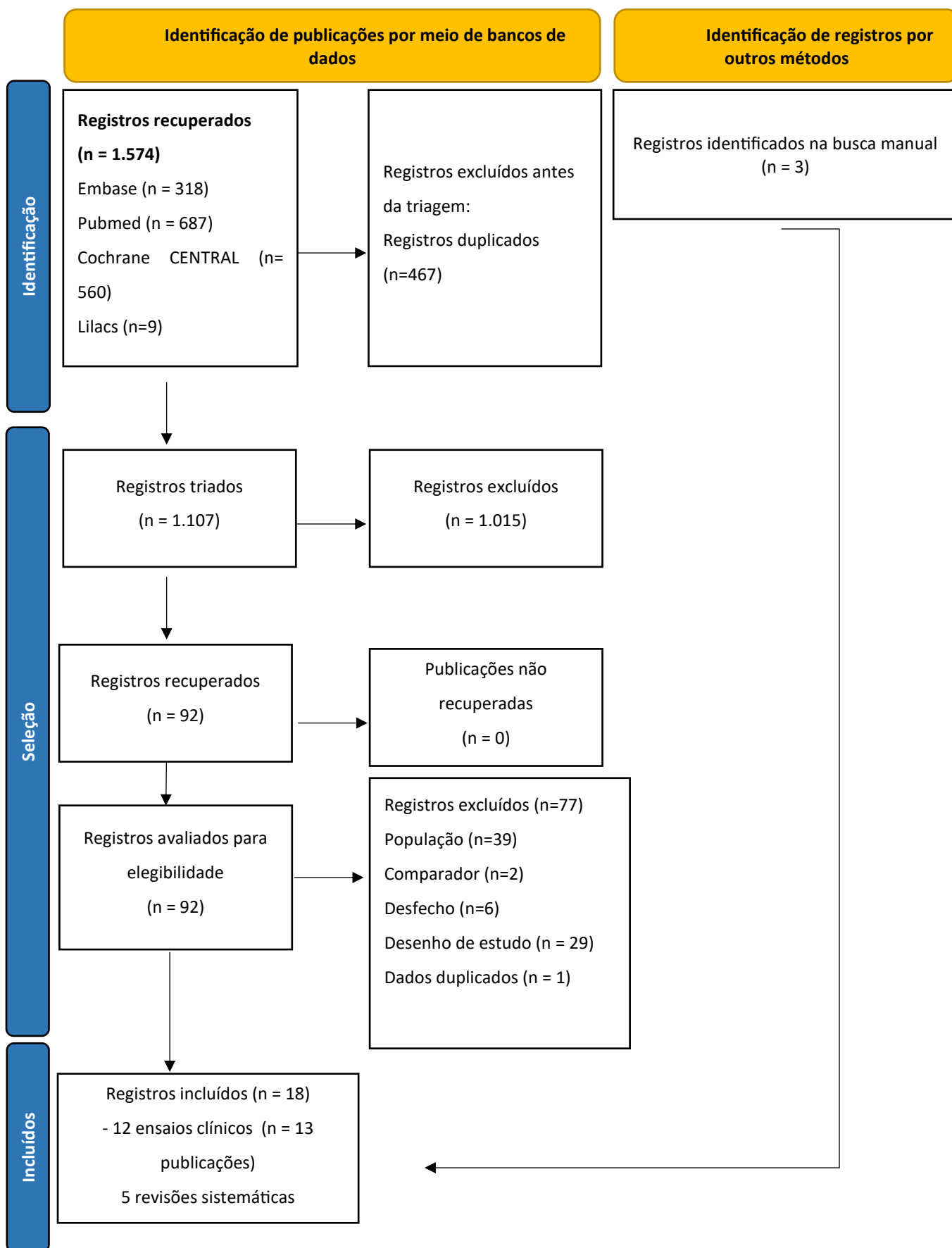


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo Nats

Fonte: Elaboração própria (2025).

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 o Nats estabeleceu a linha de corte estabelecida na bula do medicamento, de  $27\text{kg/m}^2$ , 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  $\text{IMC} \geq 27\text{kg/m}^2$ ) 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 $\text{IMC} \geq 25\text{kg/m}^2$ , sendo que o Nats utilizou o corte de $\text{IMC} \geq 27\text{kg/m}^2$ , 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 $\text{IMC} < 27\text{kg/m}^2$ . |
| 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 $\text{IMC} < 27\text{kg/m}^2$ . |
| 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).  |



| 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, HbA1c 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 (metformina, 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.



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 HbA1c entre 7,5 e 11,5% e IMC entre 27,5 e 45 kg/m<sup>2</sup>. 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 HbA1c 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/m<sup>2</sup>, 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 insulín** (21) foi conduzido em adultos com diabetes mellitus tipo 2 (HbA1c entre 6 e 10%), IMC≥27kg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>. 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

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. 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.

**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/m <sup>2</sup> ) | HbA1c (%) | 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           | 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)       | Liraglutide   |  | 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)        |
| 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)       |
|                         |               |  |                         | 38  | 65,8       | 50 (11,4)          | 3 (0-8)                  | 32,7 (3,8)               | 7,9 (0,8) | 89,4 (14,7)        |

| Mudança no estilo de vida |        |                                       |   |    |       |              |             |                      |                   |                      |  |
|---------------------------|--------|---------------------------------------|---|----|-------|--------------|-------------|----------------------|-------------------|----------------------|--|
| 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. HbA1c = 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).

### 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 estudo 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

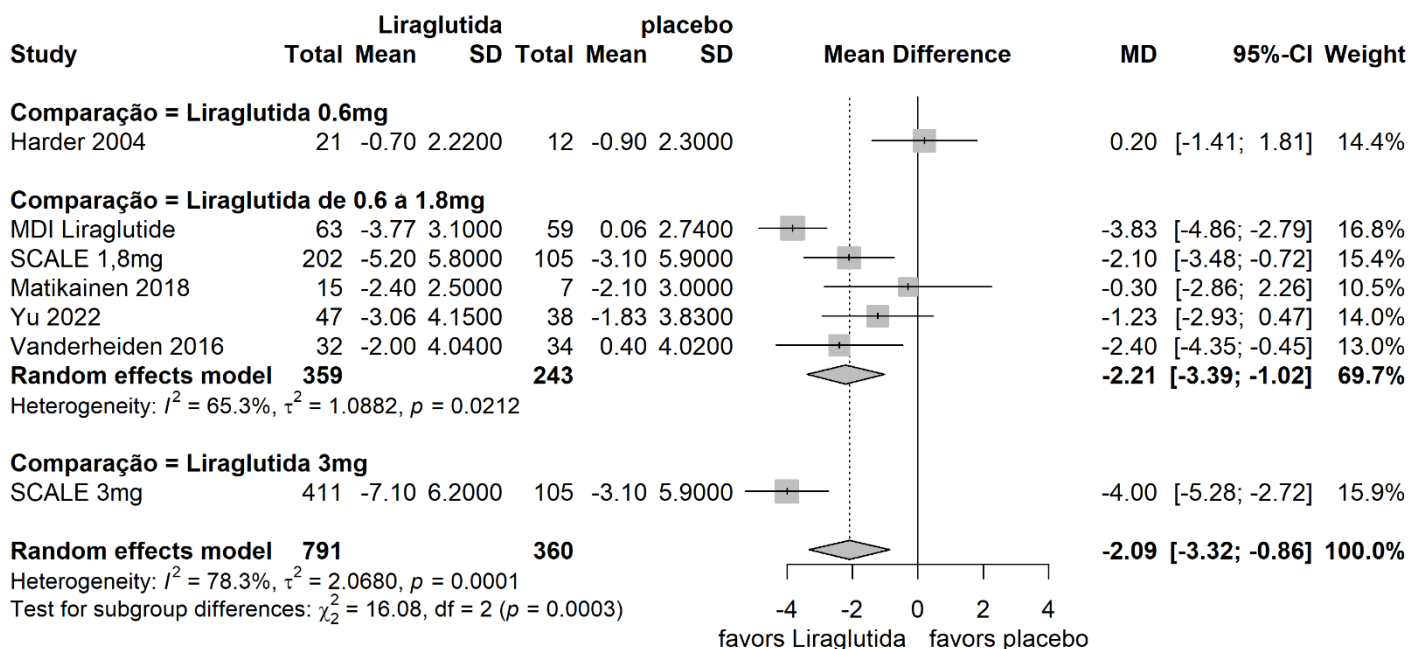
Não houve estudos incluídos avaliando o MACE. Os desfechos clínicos reportados de maneira comparativa nos ECR e considerados nessa seção foram: medidas antropométricas (como redução do peso corporal, do IMC e da circunferência abdominal) parâmetros metabólicos (perfil glicêmico e perfil lipídico) e redução 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

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 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.

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**

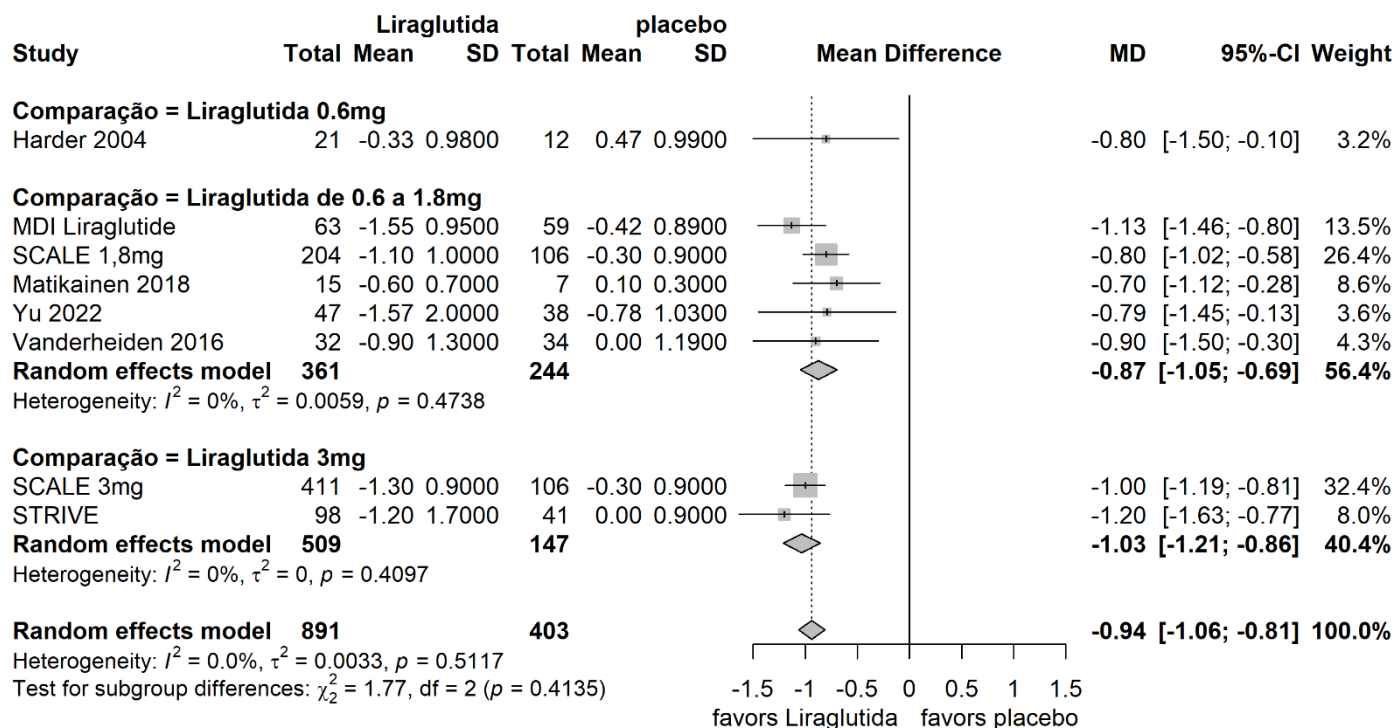
Cinco ECR foram incluídos nessa meta-análise, sendo que no estudo de SCALE dois grupos utilizaram doses diferentes de liraglutida (1,8mg ou 3,0mg). A redução do IMC foi maior no grupo liraglutida comparado ao grupo placebo (DM = -0,92 [-1,29; -0,54]). Nas análises de subgrupo, a diferença de média considerando 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 HbA1c (%), 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 HbA1c foi de DM=-0,94 [-1,06; -0,81]. Para os subgrupos conforme a dose recebida, observa-se que a redução da porcentagem de HbA1c 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.



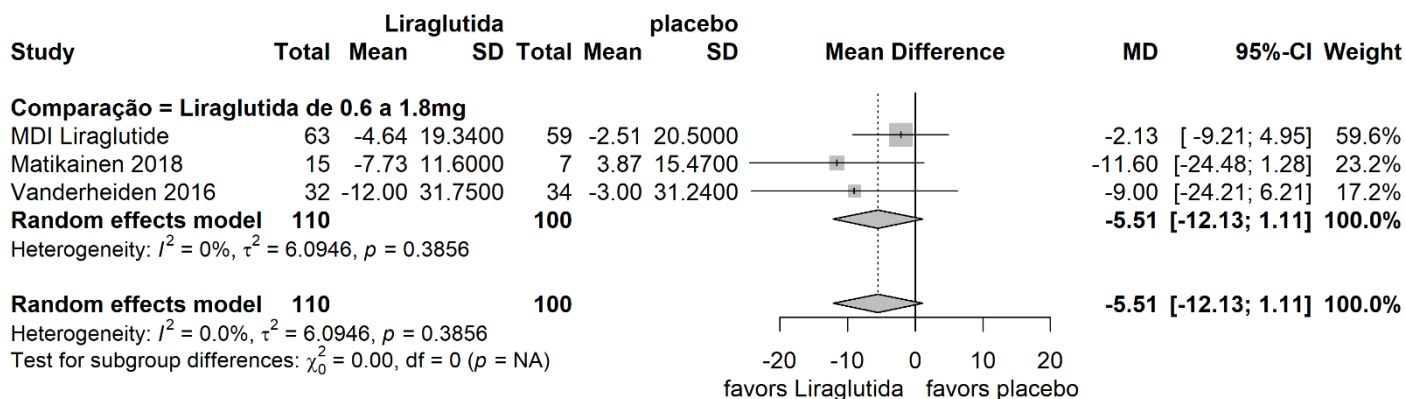
**Figura 3. Meta-análise para o desfecho redução da hemoglobina glicada.**

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



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 triglicérides (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

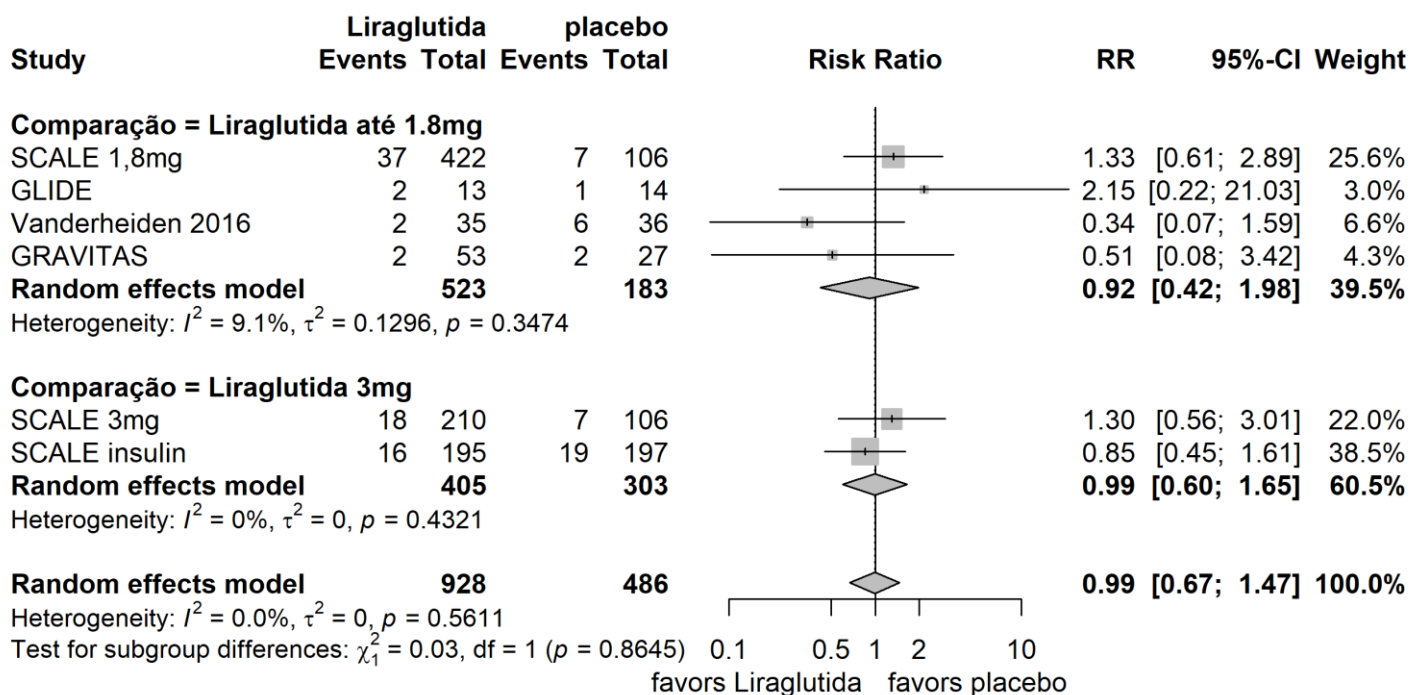
Foram considerados nessa seção os desfechos eventos adversos gerais, eventos adversos sérios e descontinuação do tratamento por evento adverso. As meta-análises conduzidas pelo Nats foram apresentadas em subgrupos conforme a dose da liraglutida (até 0,6mg, entre 0,6 e 1,8mg ou 3,0mg). Um único ECR manteve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

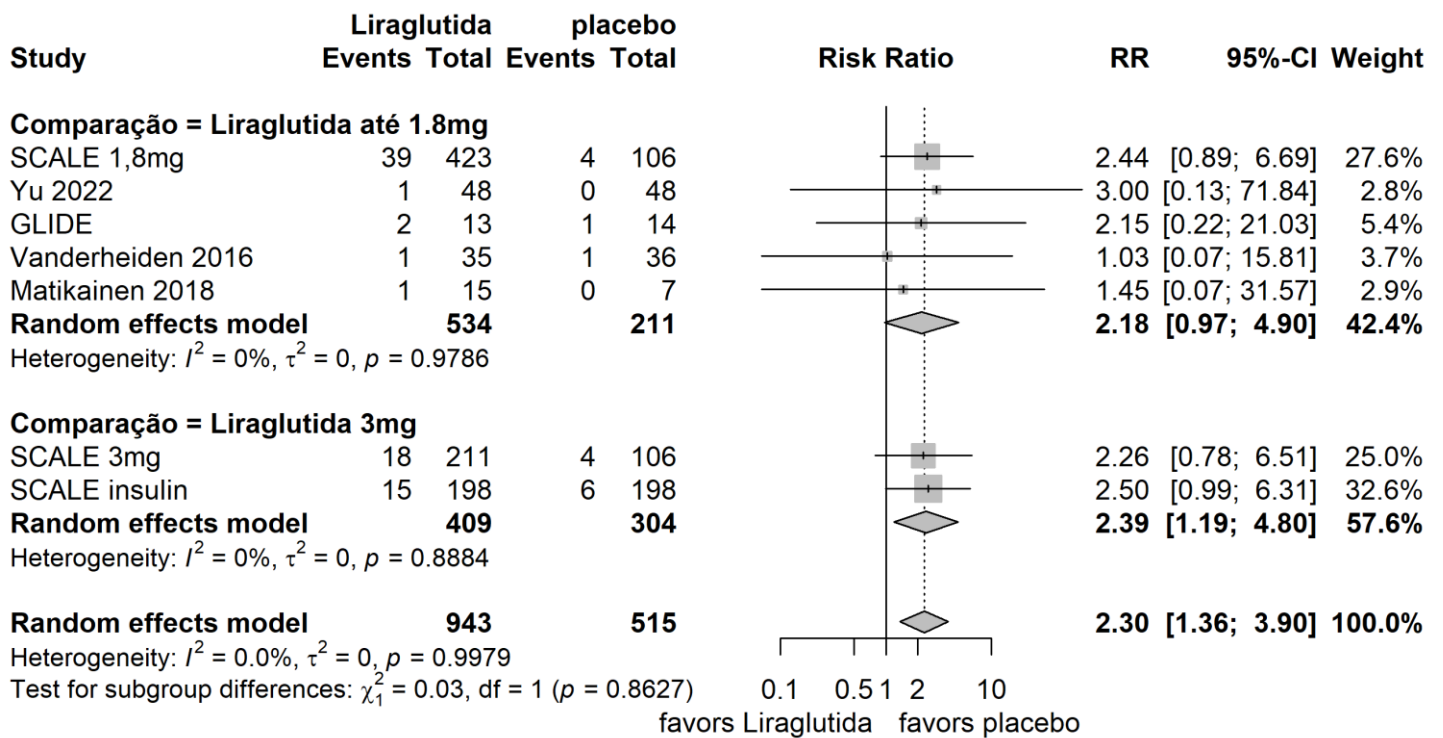


Figura 6. Meta-análise para o desfecho descontinuação por eventos adversos.

### 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          |

| Desfecho                            | Estudo               | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Viés global          |
|-------------------------------------|----------------------|----|----|----|----|----|----------------------|
|                                     | Matikainen 2018      | 1  | 3  |    |    |    | Algumas preocupações |
|                                     | Yu 2022              |    | 4  | 5  |    | 6  | Alto risco           |
| HbA1c                               | 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 HbA1c 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.

**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                  |                   |                        |                        |                        |                          |        |                     |            |                         |                          |             |
| <b>Desfecho: redução de peso corporal</b>            |                   |                        |                        |                        |                          |        |                     |            |                         |                          |             |
| 6  | ECR               | Não grave <sup>a</sup> | Grave <sup>c</sup>     | Não grave <sup>e</sup> | Grave <sup>f</sup>       | --     | 791                 | 360        | DM=-2,09 [-3,32; -0,86] | ⊕⊕○○<br>BAIXA            | IMPORTANTE  |
| <b>Desfecho: redução nos níveis de HbA1c</b>         |                   |                        |                        |                        |                          |        |                     |            |                         |                          |             |
| 7  | ECR               | Não grave <sup>a</sup> | Não grave <sup>d</sup> | Não grave <sup>e</sup> | Não grave                | --     | 891                 | 403        | DM=-0,94 [-1,06; -0,81] | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA             | IMPORTANTE  |
| <b>Desfecho: redução dos níveis de LDL</b>           |                   |                        |                        |                        |                          |        |                     |            |                         |                          |             |
| 3  | ECR               | Grave <sup>b</sup>     | Não grave <sup>d</sup> | Não grave <sup>e</sup> | Muito grave <sup>g</sup> | --     | 110                 | 100        | DM=-5,51 [-12,13; 1,11] | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA      | IMPORTANTE  |
| <b>Desfecho: eventos adversos sérios</b>             |                   |                        |                        |                        |                          |        |                     |            |                         |                          |             |
| 5  | ECR               | Não grave              | Grave <sup>c</sup>     | Não grave <sup>e</sup> | Grave <sup>h</sup>       | --     | 77/928              | 2/486      | RR=0,99 [0,67; 1,47]    | ⊕⊕○○<br>BAIXA            | IMPORTANTE  |
| <b>Desfecho: descontinuação por eventos adversos</b> |                   |                        |                        |                        |                          |        |                     |            |                         |                          |             |
| 6  | ECR               | Não grave <sup>a</sup> | Não grave <sup>d</sup> | Não grave <sup>e</sup> | Não grave                | --     | 77/943              | 16/515     | RR=2,30 [1,36; 3,90]    | ⊕⊕⊕⊕<br>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<27kg/m<sup>2</sup>). 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 <sup>2</sup> ) | HbA1c (%) | Peso corporal (kg) |
|--------------------|--------|---------------------------|-------------------------|------|------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|-----------|--------------------|
| Marso et al., 2016 | LEADER | 410 centros em 32 países  | Liraglutida             | 4668 | 64,5       | 64,2               | 12,8                     | 32,5                     | 8,7 (1,6) | 91,9               |
|                    |        |                           | 1,8mg                   | 4672 | 64,0       | (7,2)              | (8,0)                    | (6,3)                    | 8,7 (1,5) | (21,2)             |
|                    |        |                           | Placebo                 |      |            | 64,4               | 12,9                     | 32,5                     |           | 91,6               |
|                    |        |                           |                         |      |            | (7,2)              | (8,1)                    | (6,3)                    |           | (20,8)             |

LEGENDA: N=número de participantes; IMC=índice de massa corporal; HbA1c=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 3.

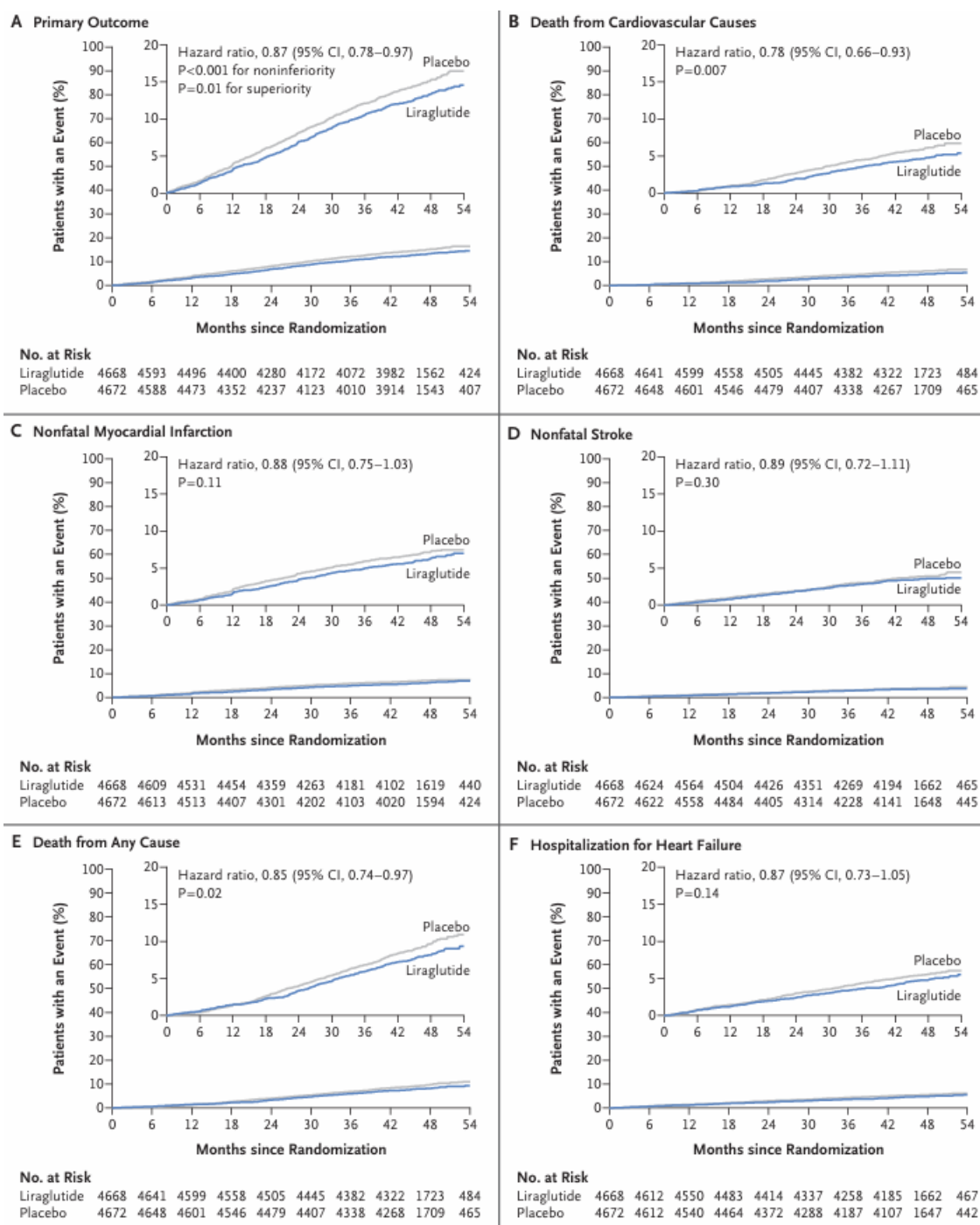


Figura 7. Incidências cumulativas dos desfechos avaliados no estudo LEADER (16).

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%) | <b>HR 0,78 (0,67-0,92), p=0,003</b> |

LEGENDA: N=número de participantes; IMC=índice de massa corporal; HbA1c=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 HbA1c, 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 baixa). No entanto a descontinuação por eventos adversos foi estatisticamente superior nos pacientes utilizando liraglutida quando comparado ao placebo (certeza da evidência alta). 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.**



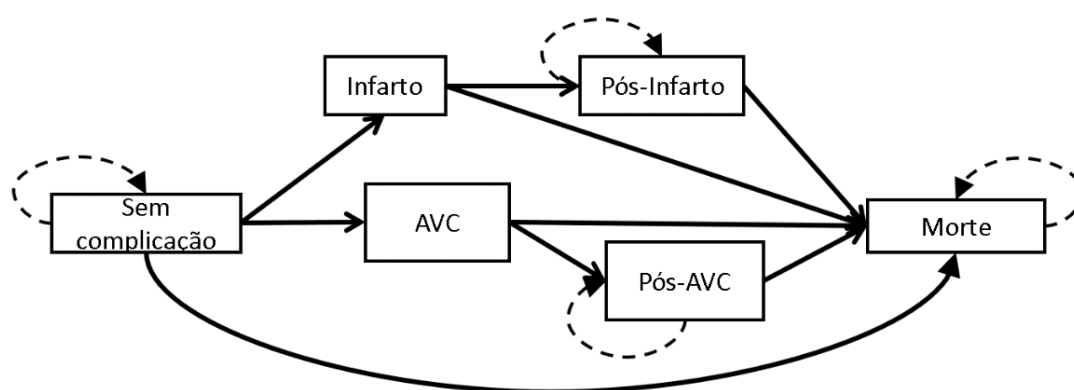
| Parâmetro   | Especificação  | Comentários   |
|---|--|---|
| <b>Tipo de estudo</b>   | Análise de custo-efetividade   | <b>Adequado.</b>  |
| <b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>              | Liraglutida+ tratamento padrão versus tratamento padrão  | <b>Adequado.</b>  |
| <b>População em estudo e Subgrupos</b>  | Pacientes adultos com IMC $\geq 30$ Kg/m <sup>2</sup> , diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 e doença cardiovasculares  | <b>Inadequado.</b> 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 $\geq 30$ Kg/m <sup>2</sup> , diabetes tipo 2 e doença cardiovascular.   |
| <b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>  | Anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ)  | <b>Adequado.</b> Entretanto o NATS incluiu também como desfecho anos de vida ganho  |
| <b>Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito</b>              | Toda a vida (por até 60 anos)  | <b>Adequado.</b> 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).  |
| <b>Taxa de desconto</b>   | 5% para custos   | <b>Parcialmente adequado.</b> 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.  |
| <b>Perspectiva da análise</b>   | Sistema Único de Saúde   | Adequado.   |
| <b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b> | 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.   |
| <b>Medidas da efetividade</b>   | QALY (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade)   | <b>Adequado.</b> 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 à da população brasileira, sendo importante o ajuste deste dado. |
| <b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>                             | Custos do tratamento, custo dos estados de saúde.  | <b>Parcialmente adequado.</b> 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  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>, 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/<br>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                          |
|---|------------------------|--------------------------------|
| <b>Liraglutida</b>                                  |                        |                                |
| Custo da terapia total                              | R\$ 7.390,16           | Farmácia Hospital das Clínicas |
| <b>Tratamento padrão</b>                            |                        |                                |
| Atividade física e dieta                            | R\$ 0,00               | Consulta a especialista        |
| <b>Custo desfechos</b>                              |                        |                                |
| <b>Custo do IAM</b>                                 |                        |                                |
| 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 miocardio                          | 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.

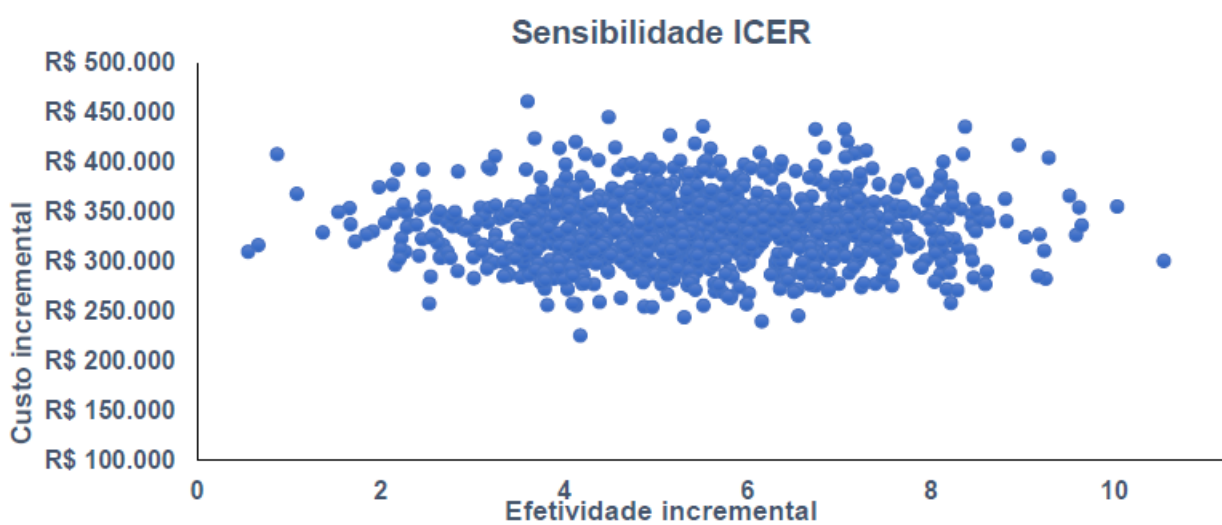
Os resultados estão detalhados na **Figura 14** a seguir. O resultado da análise apresenta uma razão custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 22.205 por AVAQ ganho.

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

**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  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>, 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” (42) 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 1,8 mg (Análise 2)**

| Tempo                                 | Dose semanal        | Apresentação   | Preço unitário proposto | Custo        |
|---------------------------------------|---------------------|--|-------------------------|--------------|
| <b>Ano 1 = R\$ 7.549,38</b>           |                     |  |                         |              |
| 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 <sup>1</sup> |  |                         | R\$ 141,73   |
| Semana 5-52                           | 1,8 mg <sup>1</sup> |  |                         | R\$ 6.802,99 |
| Agulha – 4 mm                         | 1 por aplicação     | Agulha para caneta de insulina Novofine® G32 4 descartável | 0,88                    | R\$ 321,20   |
| <b>Ano 2 em diante = R\$ 7.711,36</b> |                     |  |                         |              |
| Semana 1 a 52                         | 1,8 mg <sup>1</sup> | 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 (43) (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<br>Int: 0,021 | Marso et al. (2016) (16)   |
| Probabilidade sem complicação → infarto    | Comp: 0,019<br>Int: 0,016 | Marso et al. (2016) (16)   |
| Probabilidade sem complicação → AVC        | Comp: 0,011<br>Int: 0,010 | Marso et al. (2016) (16)   |
| Probabilidade de AVC → infarto             | Comp: 0,019<br>Int: 0,016 | Assumiu-se o mesmo sem complicação → infarto                                 |
| Probabilidade de infarto → AVC             | Comp: 0,011<br>Int: 0,010 | Assumiu-se o mesmo sem complicação → AVC                                     |
| Redução de DCV com Liraglutida             | 0,021                     | Meta-análise conduzida pelo NATS – IMC<br>Zhao et al, 2021 (44) <sup>1</sup> |
| Utilidade basal                            | 0,776                     | Espinoza et al, 2022 (41) <sup>2</sup>                                       |
| Utilidade infarto                          | 0,766                     | Espinoza et al, 2022 (41) <sup>2</sup>                                       |
| Utilidade AVC                              | 0,707                     | Espinoza et al, 2022 (41) <sup>2</sup>                                       |

**Legenda:** Comp: comparador; Int: intervenção. **Nota:** <sup>1</sup> Cálculo realizado considerando a relação linear entre IMC e doença cardiovascular apresentado no estudo de Zhao et al, 2021 (44). Para o ajuste da utilidade, foi feito o cálculo conforme o documento “Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas” (42), e conforme os estudos de Santos et al, 2021 (45) e no estudo de Zarate et al, 2011 (46).

- 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) (47).
- vii) **Conversão das utilidades:** conforme proposto no documento “Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas”(42), 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 (45) e no estudo de Zarate et al (46). 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\$ |
|--|-------------------|----------|------------------------|------------|--------------------|
| <b>Análise 1 (dose máxima de 1,8 mg)</b> |                   |          |                        |            |                    |
| 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       |                    |
| <b>Análise 2 (dose máxima de 3,0 mg)</b> |                   |          |                        |            |                    |
| Tratamento padrão                        | R\$ 4.666         | 12,53    | R\$ 293.787            | 8,85       | R\$ 372.024        |
| Liraglutida + tratamento padrão          | R\$ 132.296       | 12,96    |                        | 9,20       |                    |
| Incremental                              | R\$ 127.630       | 0,43     |                        | 0,34       |                    |

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.

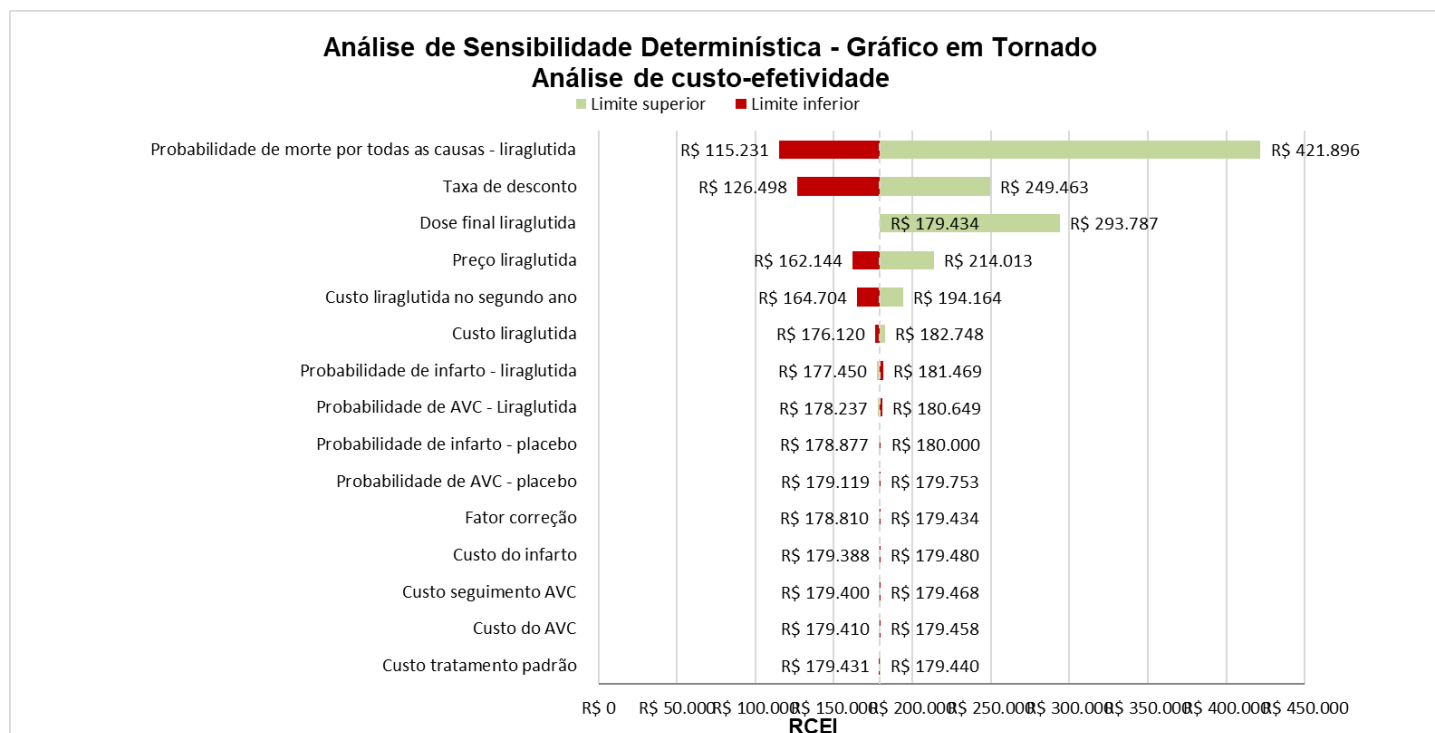


Figura 16. Análise de sensibilidade determinística (Desfecho: Anos de vida ganho; Dose máxima: 1,8 mg)

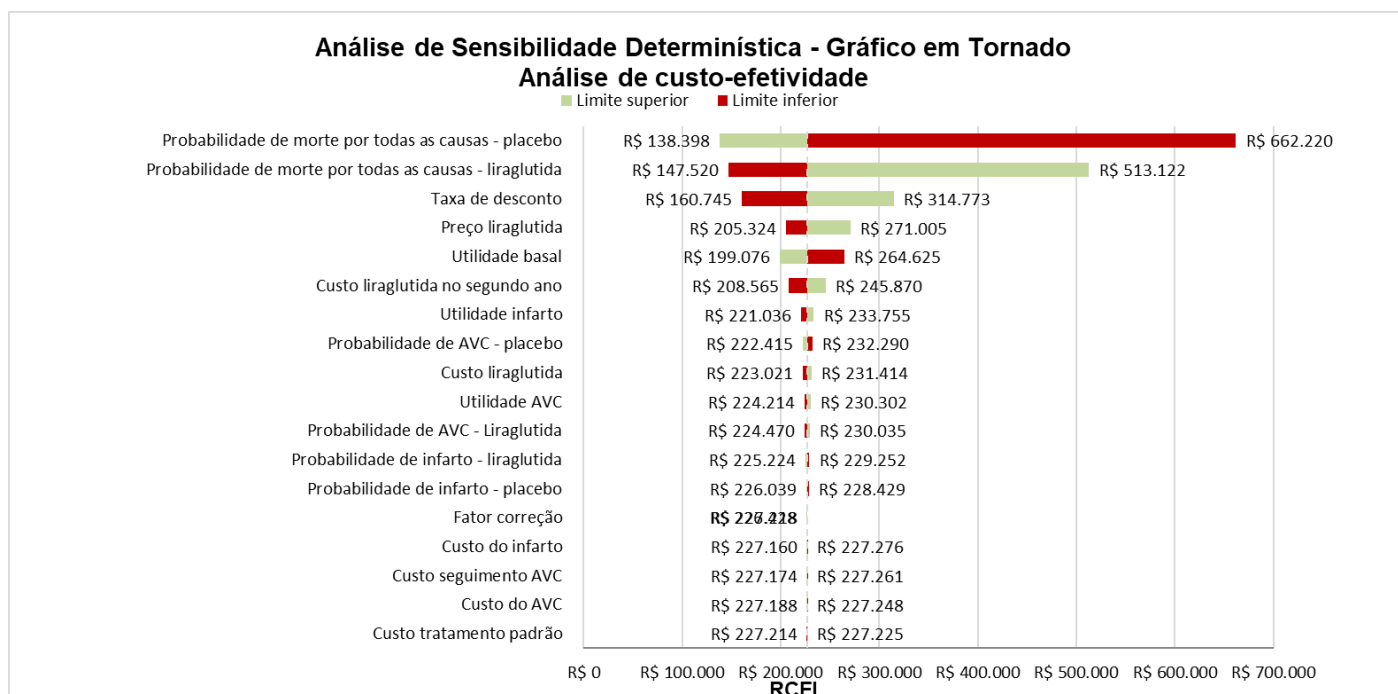


Figura 17. Análise de sensibilidade determinística (Desfecho: AVAQ; Dose máxima: 1,8 mg)

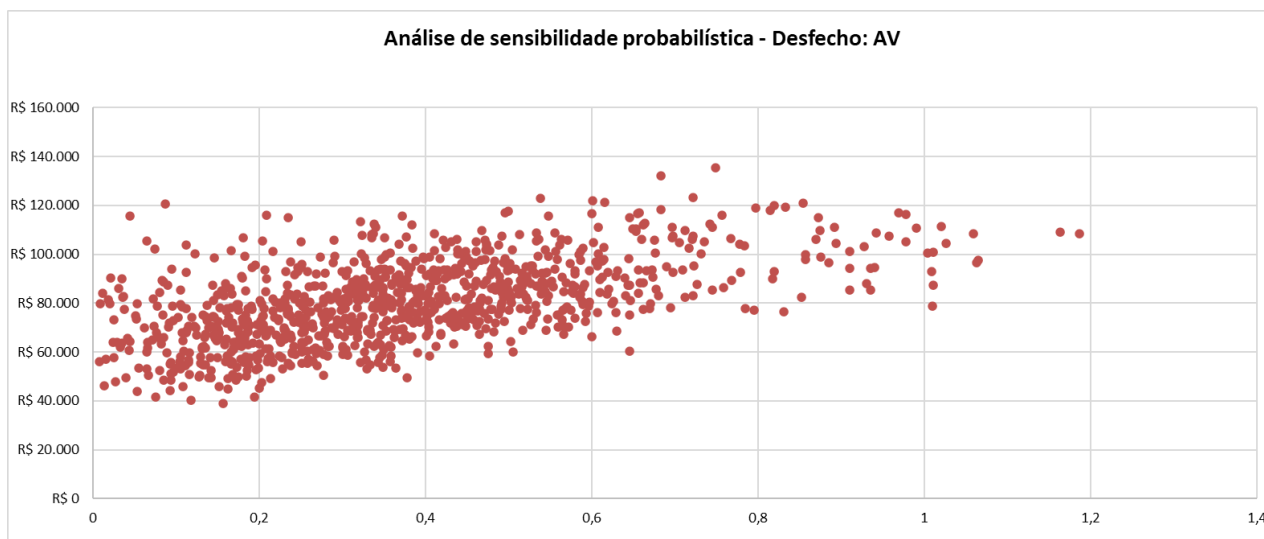


Figura 18. Análise de sensibilidade probabilística (Desfecho: Anos de vida ganho; Dose máxima: 1,8 mg)

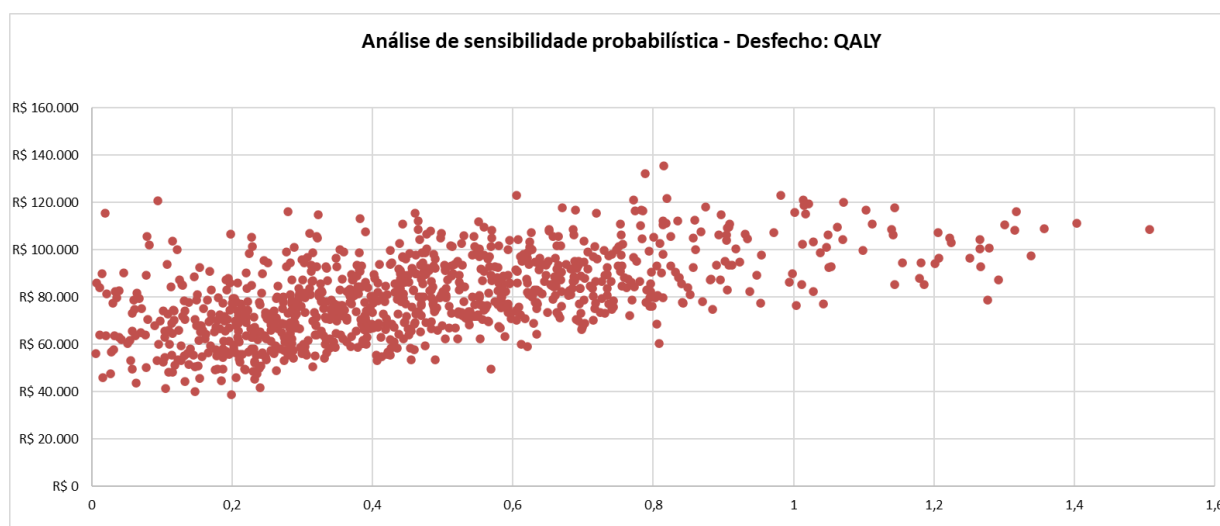


Figura 19. Análise de sensibilidade probabilística (Desfecho: AVAQ; Dose máxima: 1,8 mg)

## 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.  |

|                                  |   |   |
|----------------------------------|---|---|
| <b>População-alvo e subgrupo</b> | Pacientes adultos, com obesidade, DCV e DM2   | <b>Inadequado.</b> 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 $\geq 30$ Kg/m <sup>2</sup> , diabetes tipo 2 e doença cardiovascular. |
| <b>Cenários</b>                  | O modelo foi baseado na comparação do cenário atual (de referência), somente com tratamento padrão, vs um cenário alternativo, com liraglutida + tratamento padrão. | <b>Adequado.</b>  |
| <b>População elegível</b>        | 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           | <b>Parcialmente adequado.</b> O demandante assumiu que apenas 74,95% dos pacientes são usuários do SUS. Adicionalmente, foram estimados indivíduos para o ano de 2024 a 2028.   |
| <b>Custos e recursos</b>         | Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-utilidade.  | <b>Parcialmente adequado.</b> 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).                                     |
| <b>Perspectiva</b>               | SUS   | <b>Adequado.</b>  |
| <b>Horizonte temporal</b>        | 5 anos  | <b>Adequado.</b>  |
| <b>Resultados</b>                | Impacto orçamentário = cenário proposto - referência  | <b>Adequado.</b>  |
| <b>Análise de sensibilidade</b>  | Não foi realizado   | <b>Inadequado.</b>  |

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 |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>Cenário Atual</b>    |       |       |       |       |       |
| Liraglutida             | 0%    | 0%    | 0%    | 0%    | 0%    |
| Tratamento padrão       | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  |
| <b>Cenário Proposto</b> |       |       |       |       |       |
| 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             |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| <b>TOTAL</b>                | 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             |
| <b>TOTAL</b>                | 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 |
| <b>Impacto Orçamentário</b> | 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  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>, 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)<br><b>(População 1)*</b>                    | 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)<br><b>(População 2)**</b> | 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. Todos 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   |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Cenário atual</b> |        |        |        |        |        |
| Sem liraglutida      | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |



|  |       |       |       |       |        |
|--|-------|-------|-------|-------|--------|
| Com liraglutida                                | 0,0%  | 0,0%  | 0,0%  | 0,0%  | 0,0%   |
| <b>Cenário base (10% a 50%)</b>                |       |       |       |       |        |
| Sem liraglutida                                | 90,0% | 80,0% | 70,0% | 60,0% | 50,0%  |
| Com liraglutida                                | 10,0% | 20,0% | 30,0% | 40,0% | 50,0%  |
| <b>Cenário com difusão lenta (5% a 25%)</b>    |       |       |       |       |        |
| Sem liraglutida                                | 95,0% | 90,0% | 85,0% | 80,0% | 75,0%  |
| Com liraglutida                                | 5,0%  | 10,0% | 15,0% | 20,0% | 25,0%  |
| <b>Cenário com difusão rápida (20% a 100%)</b> |       |       |       |       |        |
| 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\$)  |
| <b>Cenário atual</b>                           |                      |                       |                       |                       |                       |                       |
| Sem liraglutida                                | 805.917.140          | 812.527.273           | 818.860.431           | 825.208.639           | 831.591.616           | 4.094.105.098         |
| <b>Cenário base (10% a 50%)</b>                |                      |                       |                       |                       |                       |                       |
| 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        |
| <b>IO</b>                                      | <b>2.944.712.152</b> | <b>5.937.729.364</b>  | <b>8.976.015.559</b>  | <b>12.060.802.714</b> | <b>15.192.616.057</b> | <b>45.111.875.845</b> |
| <b>Cenário com difusão lenta (5% a 25%)</b>    |                      |                       |                       |                       |                       |                       |
| 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        |
| <b>IO</b>                                      | <b>1.472.356.076</b> | <b>2.968.864.682</b>  | <b>4.488.007.779</b>  | <b>6.030.401.357</b>  | <b>7.596.308.028</b>  | <b>22.555.937.922</b> |
| <b>Cenário com difusão rápida (20% a 100%)</b> |                      |                       |                       |                       |                       |                       |
| 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        |
| <b>IO</b>                                      | <b>5.889.424.303</b> | <b>11.875.458.728</b> | <b>17.952.031.117</b> | <b>24.121.605.428</b> | <b>30.385.232.113</b> | <b>90.223.751.690</b> |

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                           |                      |                       |                       |                       |                       |                        |
| <b>Sem liraglutida</b>                  | 805.917.140          | 812.527.273           | 818.860.431           | 825.208.639           | 831.591.616           | 4.094.105.098          |
| Cenário base (10% a 50%)                |                      |                       |                       |                       |                       |                        |
| <b>Com liraglutida</b>                  | 5.594.853.673        | 10.468.958.059        | 15.416.405.665        | 20.439.492.062        | 25.539.091.135        | 77.458.800.593         |
| <b>IO</b>                               | <b>4.788.936.533</b> | <b>9.656.430.786</b>  | <b>14.597.545.233</b> | <b>19.614.283.423</b> | <b>24.707.499.520</b> | <b>73.364.695.495</b>  |
| Cenário com difusão lenta (5% a 25%)    |                      |                       |                       |                       |                       |                        |
| <b>Com liraglutida</b>                  | 3.200.385.406        | 5.640.742.666         | 8.117.633.048         | 10.632.350.350        | 13.185.341.376        | 40.776.452.846         |
| <b>IO</b>                               | <b>2.394.468.267</b> | <b>4.828.215.393</b>  | <b>7.298.772.617</b>  | <b>9.807.141.711</b>  | <b>12.353.749.760</b> | <b>36.682.347.748</b>  |
| Cenário com difusão rápida (20% a 100%) |                      |                       |                       |                       |                       |                        |
| <b>Com liraglutida</b>                  | 10.383.790.206       | 20.125.388.845        | 30.013.950.898        | 40.053.775.484        | 50.246.590.655        | 150.823.496.089        |
| <b>IO</b>                               | <b>9.577.873.067</b> | <b>19.312.861.572</b> | <b>29.195.090.467</b> | <b>39.228.566.845</b> | <b>49.414.999.040</b> | <b>146.729.390.991</b> |

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                           |                    |                      |                      |                      |                      |                       |
| <b>Sem liraglutida</b>                  | 92.104.816         | 92.860.260           | 93.584.049           | 94.309.559           | 95.039.042           | 467.897.725           |
| Cenário base (10% a 50%)                |                    |                      |                      |                      |                      |                       |
| <b>Com liraglutida</b>                  | 428.643.348        | 771.457.901          | 1.119.414.399        | 1.472.687.012        | 1.831.338.020        | 5.623.540.679         |
| <b>IO</b>                               | <b>336.538.532</b> | <b>678.597.642</b>   | <b>1.025.830.350</b> | <b>1.378.377.453</b> | <b>1.736.298.978</b> | <b>5.155.642.954</b>  |
| Cenário com difusão lenta (5% a 25%)    |                    |                      |                      |                      |                      |                       |
| <b>Com liraglutida</b>                  | 260.374.082        | 432.159.081          | 606.499.224          | 783.498.285          | 963.188.531          | 3.045.719.202         |
| <b>IO</b>                               | <b>168.269.266</b> | <b>339.298.821</b>   | <b>512.915.175</b>   | <b>689.188.727</b>   | <b>868.149.489</b>   | <b>2.577.821.477</b>  |
| Cenário com difusão rápida (20% a 100%) |                    |                      |                      |                      |                      |                       |
| <b>Com liraglutida</b>                  | 765.181.879        | 1.450.055.543        | 2.145.244.748        | 2.851.064.465        | 3.567.636.998        | 10.779.183.633        |
| <b>IO</b>                               | <b>673.077.063</b> | <b>1.357.195.283</b> | <b>2.051.660.699</b> | <b>2.756.754.906</b> | <b>3.472.597.956</b> | <b>10.311.285.907</b> |

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

## 8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisas das bases de dados da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2. A busca foi realizada em janeiro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 E66, fases de estudo 3,4 (51)
- (2) ClinicalTrials: *Obesity | Other terms: Diabetes Mellitus AND Cardiovascular Diseases | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Primary completion on or after 01/01/2020* (52)
- (3) Cortellis: *Current Development Status ( Indication ( Obesity ) Status ( Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical ) Date ( BETWEEN 01-Jan-2020 AND 14-Jan-2025 ) ) NOT Current Development Status ( Indication ( Obesity ) Status ( Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 4 Clinical)* (53)

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (54–56).

Cabe informar que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Sobrepeso e Obesidade em Adultos vigente (Portaria SCTIE/MS nº 53, de 11 de novembro de 2020) não preconiza nenhuma terapia medicamentosa. Não foram selecionadas nesse MHT as terapias medicamentosas avaliadas pela Conitec, sendo que todas resultaram como recomendação a não incorporação: sibutramina para o tratamento dos pacientes com obesidade (Relatório de Recomendação nº 522 - 24/04/2020).

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*), CDA (*Canada's Drug Agency*) e BRISA da Redetsa.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se 6 tecnologias para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2. (Quadro 9).

### Quadro 9: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2.

| Princípio ativo | Mecanismo de ação | Via de administração | Estudos de Eficácia | Aprovação para a população em | Recomendação de agência de ATS |
|-----------------|-------------------|----------------------|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|-----------------|-------------------|----------------------|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|

|                               |   |            |        | análise<br>(agência (ano))                       |   |
|-------------------------------|---|------------|--------|--|---|
| Tirzepatida                   | Agonista de GLP-1   | Subcutânea | Fase 3 | <b>Anvisa:</b><br>2025<br><b>FDA e EMA:</b> 2022 | <b>Nice:</b> recomendado<br>mediante condicionantes |
| Cagrilintida +<br>semaglutida | Agonista do receptor<br>de amilina; Agonista<br>do receptor de<br>calcitonina; Agonista<br>de GLP-1 | Subcutânea | Fase 3 | <b>Anvisa, EMA e<br/>FDA:</b> sem registro       | -   |
| Survodutida                   | Agonista de GLP-1   | Subcutânea | Fase 3 | <b>Anvisa, EMA e<br/>FDA:</b> sem registro       | -   |
| Orforgliprona                 | Agonista de GLP-1   | Oral       | Fase 3 | <b>Anvisa, EMA e<br/>FDA:</b> sem registro       | -   |
| Mazdutida                     | Agonista de GLP-1   | Subcutânea | Fase 3 | <b>Anvisa, EMA e<br/>FDA:</b> sem registro       | -   |
| Retatrutida                   | Agonista de GLP-1   | Subcutânea | Fase 3 | <b>Anvisa, EMA e<br/>FDA:</b> sem registro       | -   |

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov).  
Atualizado em junho/2025.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency

A tirzepatida é uma molécula biológica, co-agonista peptídico de polipeptídeo inibidor gástrico (GIP) e agonista do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), com formulação peguilada de uso subcutâneo para uso semanal. No FDA e EMA o medicamento está aprovado como um complemento à dieta e ao exercício para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes tipo 2 e para o controle crônico do peso em adultos com obesidade (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) ou sobrepeso (IMC  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup>) com pelo menos uma condição relacionada ao peso (como hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono, doença cardiovascular ou diabetes tipo 2), para ser usado em combinação com uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física. Na Anvisa, como adjuvante à dieta de baixa caloria e aumento de atividade física para controle crônico do peso, incluindo perda de peso e manutenção do peso, em adultos com Índice de Massa Corpórea (IMC): a) Maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup> (obesidade); ou b) Maior ou igual a 27 kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) na presença de pelo menos uma condição de comorbidade relacionada ao peso (por exemplo, hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono, doença cardiovascular, pré-diabetes ou diabetes mellitus tipo 2). No Nice, o medicamento é recomendado como uma opção para o controle do sobrepeso e da obesidade, juntamente com uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física em adultos, somente para indivíduos com um índice de massa corporal (IMC) inicial de pelo menos 35 kg/m<sup>2</sup> e pelo menos 1 comorbidade relacionada ao peso. O Brasil possui centros de pesquisa clínica com condução de estudos de fase 3 para avaliação da tirzepatida para obesidade, em cooperação estrangeira (51–57).

O orforglipron é uma molécula pequena não peptídica, agonista GLP-1, de uso oral, que está em desenvolvimento para o tratamento de diabetes tipo 2, obesidade e apneia obstrutiva do sono e hipertensão. Estudos de fase 3, controlados

por placebo, foram iniciados em 2023 (maio e julho) e 2024 (setembro) para avaliar a segurança e eficácia da tecnologia em pacientes com obesidade ou sobrepeso e comorbidades relacionadas ao peso, excetuando diabetes. As previsões de conclusão são para julho de 2025, janeiro de 2026 e julho de 2027. Ainda não há resultados preliminares disponíveis para nenhum dos estudos de fase 3 em andamento. O Brasil possui centros de pesquisa clínica com condução desses estudos, em cooperação estrangeira. No Nice, o orforglipron possui um relatório de recomendação para a doença “aguardando desenvolvimento”, até a data deste documento (51–53,57).

A retatrutida é uma molécula peptídica biológica, com atividade triplo-agonista para os receptores de GIP, GLP-1 e glucagon, que está em desenvolvimento para o tratamento pela via subcutânea de diabetes tipo 2, obesidade, acidente vascular cerebral isquêmico, acidente vascular cerebral hemorrágico, infarto do miocárdio, doença vascular periférica, doença cardiovascular, como doença cardiovascular aterosclerótica, osteoartrite e doença renal crônica. Em julho de 2023 foi iniciado um estudo de fase 3, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança do retatrutida, em pacientes com obesidade ou sobrepeso, incluindo um subconjunto de pacientes apneia obstrutiva do sono e dor crônica no joelho, osteoartrite do joelho e pacientes sem diabetes tipo 2. Ainda não há resultado preliminares disponíveis. O estudo tem previsão de conclusão em maio de 2026. O Brasil possui centros de pesquisa clínica com condução desse estudo, em cooperação estrangeira (51–53).

A survodutida é uma molécula peptídica biológica, agonista duplo do receptor glucagon/GLP-1, com uma formulação semanal, para o potencial tratamento subcutâneo de diabetes tipo 2, obesidade, fibrose hepática e esteato-hepatite não alcoólica. Em novembro de 2023 foi iniciado um estudo de fase 3, comparado com placebo, para avaliar a eficácia e segurança da survodutida em participantes sem diabetes e com sobrepeso ou obesidade, com previsão de conclusão em janeiro de 2026 (52,53).

Também foi identificado o registro na Anvisa da liraglutida pelo laboratório EMS (51). Além de estudos em fase 3 de pesquisa clínica com a semaglutida em formulação oral (51–53).

Entre as tecnologias identificadas no horizonte, tirzepatida possui registro na Anvisa, preço CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos). O Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com 18% de ICMS é o mesmo para todas as dosagens, considerando que a posologia é de 1 (uma) seringa por semana, serão necessárias 52 seringas para um ano de tratamento e apresenta um custo anual de tratamento por paciente de R\$ 28.983,24 (Quadro 10).

**Quadro 10. Custo anual do tratamento por paciente dos medicamentos identificados no MHT com registro na Anvisa e preço CMED**

| <b>Medicamento</b> | <b>Posologia</b>          | <b>Apresentação</b>         | <b>Quantidade</b> | <b>Preço CMED<sup>1</sup><br/>PMVG 18%</b> | <b>Custo anual</b> |
|--------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------|--|--------------------|
| Tirzepatida        | 1 seringa<br>semanalmente | Embalagem com 4<br>seringas | 13                | R\$ 2.229,48                               | R\$ 28.983,24      |

**Legenda:** MHT – monitoramento do horizonte tecnológico; CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG – preço máximo de venda ao Governo;

**Nota:** 1 - Consulta realizada em junho de 2025, no documento publicado em junho/2025

## 9. 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 11, é resumida a recomendação de cada agência e sua respectiva conclusão.

**Quadro 11. Recomendação de agências internacionais de ATS.**

| Agência   | Recomendação  |
|---|---|
| <b><i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i></b><br>(58)        | Liraglutida 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"><li>• ter um índice de massa corporal (IMC) de pelo menos 35 kg/m<sup>2</sup> ( ou pelo menos 32,5 kg/ m<sup>2</sup> 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);</li><li>• 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;</li><li>• apresentar alto risco de doença cardiovascular com base em fatores de risco como hipertensão e dislipidemia.</li></ul> |
| <b><i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i></b><br>(59)                             | Liraglutida (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 <sup>2</sup> . Uma avaliação está em andamento para indivíduos com IMC ≥ 27 kg/m <sup>2</sup> .  |
| <b><i>Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)</i></b> | Não foi encontrada nenhuma avaliação.   |
| <b><i>Canada's Drug Agency (CDA-AMC)</i></b><br>(60)                                  | Recomendação de não reembolso por planos públicos de medicamentos.  |
| <b><i>The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)</i></b>                                | Não foi encontrada nenhuma avaliação.   |
| <b><i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i></b>   | Não foi encontrada nenhuma avaliação.   |

Fonte: Elaboração própria.

## 10. 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 HbA1c (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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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.

## 11. 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](#).

## 12. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO 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 insulino-terapia. 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.

## 13. 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.

## 14. CONSULTA PÚBLICA

### 14.1 Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 46/2025, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

Na Consulta Pública nº 46/2025, realizada entre os dias 9 e 30 de junho de 2025, foram recebidas 491 contribuições. Destas, 53 foram desconsideradas por tratarem de outra tecnologia. Dessa forma, foram consideradas 438 contribuições, das quais 430 (98,3%) posicionaram-se favoravelmente à incorporação da liraglutida, logo, de forma contrária à recomendação inicial da Conitec. Vale destacar que as duas (0,4%) contribuições que se posicionaram desfavoravelmente à incorporação apresentavam na verdade, argumentos favoráveis. Dentre as seis contribuições (1,3%) que afirmaram não ter opinião formada, duas expressaram argumentos favoráveis à incorporação.

A maioria das contribuições (37,6%, n = 165) foi enviada por pacientes. Entre os respondentes, predominou a participação de mulheres cisgênero (83%, n = 361) e de pessoas que se autodeclararam brancas (67%, n = 293). Em relação à faixa etária, 49% (n = 194) tinham entre 40 e 59 anos. Quanto à distribuição geográfica, a maior parte dos participantes era da região Sudeste (51%, n=224). Além disso, 64,6% (n=283) relataram ter experiência prévia com a tecnologia avaliada (Tabela 13).

**Tabela 13. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 46/2025 - Liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2.**

| Variáveis           | n (438) | %    |
|---------------------|---------|------|
| <b>Sexo</b>         |         |      |
| Homem cisgênero     | 71      | 16,2 |
| Mulher cisgênero    | 361     | 82,6 |
| Mulher transgênero  | 2       | 0,4  |
| Outros              | 3       | 0,6  |
| Não informado       | 1       | 0,2  |
| <b>Cor ou Etnia</b> |         |      |
| Amarelo             | 13      | 3    |
| Branco              | 293     | 67   |
| Pardo               | 109     | 25   |
| Preto               | 23      | 5    |
| <b>Faixa etária</b> |         |      |
| Menor de 18         | 2       | 0,4  |
| 18 a 24             | 16      | 3,8  |
| 25 a 39             | 154     | 34,4 |
| 40 a 59             | 194     | 43,6 |
| 60 ou mais          | 32      | 7,8  |

|                                     |     |      |
|-------------------------------------|-----|------|
| Não informado                       | 40  | 10   |
| <b>Região</b>                       |     |      |
| Norte                               | 25  | 5,7  |
| Nordeste                            | 47  | 10,7 |
| Sul                                 | 69  | 15,7 |
| Sudeste                             | 224 | 51,1 |
| Centro-Oeste                        | 73  | 16,8 |
| <b>Tipo de contribuição</b>         |     |      |
| Paciente                            | 165 | 37,7 |
| Familiar, amigo ou cuidador         | 27  | 6,2  |
| Profissional de saúde               | 180 | 41   |
| Interessado no tema                 | 54  | 12,3 |
| Empresa                             | 3   | 0,7  |
| Organização da Sociedade Civil      | 9   | 2,1  |
| <b>Experiência com a tecnologia</b> |     |      |
| Não                                 | 157 | 35,9 |
| Sim, como profissional de saúde     | 160 | 36,5 |
| Sim, como paciente                  | 108 | 24,6 |
| Sim, como cuidador ou responsável   | 13  | 3    |

Fonte: CP nº 46/2025, Conitec.

Com base nas contribuições analisadas, diversos argumentos foram apresentados em defesa da incorporação do medicamento, a exemplo de benefícios clínicos do tratamento, tais como o controle glicêmico e metabólico, a diminuição da hemoglobina glicada, da pressão arterial e da resistência insulínica, além da redução de riscos cardiovasculares e pós-cirúrgicos, da esteatose hepática, da progressão da doença renal e das crises de hipoglicemia. Foram também relatadas melhoras em doenças associadas à obesidade e ao diabetes, bem como na qualidade de vida, em aspectos emocionais e psicológicos, na regulação do apetite e da saciedade e na perda de peso, além da possibilidade de remissão da doença (Quadro 12).

A efetividade, a segurança do tratamento, a facilidade de uso, a boa adesão e o fato de ser um tratamento não invasivo foram apontados como vantagens, sobretudo em comparação com terapias atualmente disponíveis, vistas como menos efetivas e com mais eventos adversos. Nesse sentido, o medicamento também foi descrito como uma alternativa viável (Quadro 12).

**Quadro 12. Opiniões favoráveis à incorporação liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2 nas contribuições recebidas na CP nº 46/2025.**

| Categorias                                      |  | Trechos  |
|---|--|--|
| Acesso  | Alto custo   | “O custo desse medicamento ainda é muito alto pra grande maioria da população. Sendo mais acessível, outras pessoas terão acesso.” (Paciente)  |
|   | Equidade   | “(…) a acessibilidade do tratamento pelo SUS além de garantir a equidade às classes mais vulneráveis será um avanço para a saúde no país como um todo (…)” (Paciente)                |
|   | Direito à saúde  |  |
|   | Indisponibilidade de outros tratamentos medicamentosos no SUS  | “Sugiro inclusão da liraglutida para tratamento de obesidade e diabetes visto que não existe nenhum tratamento disponível no SUS nesta situação” (Profissional de saúde)             |
|   | Suprir uma necessidade não atendida  |  |
|   | Justiça social   | “O tratamento é extremamente caro, não sendo acessível para pessoas obesas de baixa renda, tornando o tratamento elitista.” (Paciente)   |
|   | Universalização  | “Acredito que todos devem ter acesso ao medicamento e alcançar o resultado esperado.” (Paciente)   |
| Maior incidência de casos de obesidade/diabetes |  | “Observa-se um aumento progressivo na prevalência de diabetes tipo 2 e obesidade na população brasileira, especialmente entre adultos jovens” (Profissional de saúde)                |
| Atualização do tratamento                       |  | “As medicações para tratamento de diabetes tem evoluído bastante e os medicamentos disponíveis no SUS, ficando para trás (…)” (Profissional de saúde)                                |
| Aumento da expectativa de vida                  |  | “TRATAM A OBESIDADE E REDUZEM RISCOS DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES, AUMENTANDO A EXPECTATIVA E A QUALIDADE DE VIDA DESTES PACIENTES” (Profissional de saúde)                           |
| Melhora na qualidade de vida                    |  |  |
| Benéficos clínicos                              | Controle metabólico  | “Deve se incorporado o efeito duradouro (ação prolongada) no controle metabólico (…).” (Paciente)  |
|   | Diminuição das alterações da hemoglobina glicada   | “Diminuição de riscos pós cirúrgicos , diminuição das alterações de hemoglobina glicada e de resistência insulínica.” (Paciente)   |
|   | Diminuição de riscos pós-cirúrgicos  |  |
|   | Diminuição da resistência insulínica   | “Melhora glicêmica e perda de peso, melhora da esteatose hepática, melhora de qualidade de vida, melhora da pressão arterial com a perda de peso.” (Profissional de saúde)           |
|   | Melhoras na pressão arterial   |  |
|   | Melhora na esteatose hepática  |  |
|   | Perda de peso  |  |
|   | Controle glicêmico   | “Ajudará bastante a reduzir e tratar pacientes com excesso de peso e obesidade, melhorando os desfechos clínicos e complicações relacionadas a esta doença.” (Profissional de saúde) |
|   | Melhora em condições clínicas ligadas à obesidade e ao diabetes                                      |  |
|   | Controle da glicemia   | “A medicação auxilia na proteção cardiovascular e controle do peso e do diabetes, com segurança em relação às hipoglicemias. ” (Profissional de saúde)                               |
| Proteção cardiovascular                         |  |  |
| Controle de doenças renais                      | “liraglutida promove (…) <b>redução de progressão de doença renal (…)</b> .” (Profissional de saúde) |  |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <b>Redução do apetite</b>                                | <b>“A liraglutida é uma opção segura, com perfil de efeitos adversos conhecido e manejável, e tem a vantagem de atuar também na regulação do apetite e saciedade (...).”</b> (Profissional de saúde)   |
|  | <b>Saciedade</b>   |  |
|  | <b>Segurança do tratamento</b>                           |  |
| <b>Benefícios econômicos</b>               | <b>Possível aumento de contribuições previdenciárias</b> | <b>“(...) aumentando a contribuição de uma parte dis pacientes , para o INSS.”</b> (Paciente)  |
|  | <b>Possível redução de custos para o SUS</b>             | <b>“Incorporar medicamentos validado no sus pode reduzir o custo com doenças crônicas associadas a obesidade e reduzir afastamentos de pessoas com obesidade de trabalho.”</b> (Profissional de saúde) |
|  | <b>Viabilidade econômica</b>                             | <b>“A inclusão desse medicamento irá diminuir os custos do sus com medição para hipertensão diabetes e possíveis internações.”</b> (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)                           |
|  |  | <b>“ A liraglutida AGREGA O TRATAMENTO DA OBESIDADE AO TRATAMENTO DO DIABETES COM UM CUSTO MAIS VIÁVEL QUE OS DEMAIS”</b> (Profissional de saúde)  |
| <b>Menos eventos adversos</b>              |  | <b>“O medicamento em questão é de ponta, e não lesiona órgãos essenciais, sem proporcionar efeitos colaterais significativos.”</b> (Paciente)  |
| <b>Comodidade psicológica</b>              |  | <b>“GRATUITO PELO SUS, NOS TERIAMOS MAIS CHANCES DE TRATAMENTO E UMA VIDA MELHOR COM UM UNICO MEDICAMENTO.”</b> (Paciente)   |
| <b>Adesão ao tratamento</b>                |  | <b>“Sendo assim, ter essa disponibilidade de medicamentos específicos para isso pelo SUS, trará uma adesão maior ao tratamento.”</b> (Paciente)  |
| <b>Efetividade</b>                         |  | <b>“Se há medicação no mercado que comprovadamente melhora os sintomas e auxilia no tratamento da obesidade e demais síndromes, ele deve ser disponibilizado no SUS (...)”</b> (Paciente)              |
| <b>Dificuldade do tratamento da doença</b> |  | <b>“Vai ajudar demais aos pacientes a lutar contra a obesidade, tendo em vista, que é uma doença muito difícil de se tratar.”</b> (Interessado no tema)  |
| <b>Tratamento não invasivo</b>             |  | <b>“Muito mais pessoas poderão ter acesso a um tratamento não invasivo (...)”</b> (Interessado no tema)  |
| <b>Gravidade da doença</b>                 |  | <b>“(...) doença crônica e recidivante que está relacionada a inúmeras complicações de saúde (levando a inclusive elevação dos custos a longo prazo).”</b> (Profissional de saúde)                     |
| <b>Recidiva da doença</b>                  |  |  |
| <b>Preservação de vidas</b>                |  | <b>“SALVA VIDAS DE OBESOS”</b> (Paciente)  |

Fonte: CP nº 46/2025, Conitec.

Além disso, os respondentes enfatizaram que a obesidade é uma doença crônica e deve ser tratada como tal, ressaltando sua gravidade, a ocorrência de recidivas e os efeitos psicológicos negativos associados à condição. O medicamento foi descrito como um avanço necessário para o enfrentamento de um problema de saúde pública, sendo capaz de salvar vidas e aumentar a sobrevida. Também foi citado como um meio de suprir uma necessidade não atendida no Sistema Único de Saúde (SUS), considerando a indisponibilidade de outras opções medicamentosas e o aumento da incidência de casos de obesidade e diabetes (Quadro 12).

Argumentos relacionados à equidade, à universalização do acesso e à justiça social também foram recorrentes, com ênfase no direito à saúde e na importância de se garantir o tratamento para todos, independentemente da condição econômica. A dificuldade de acesso atual, aqui relacionada ao alto custo da medicação e à necessidade de ampliar a oferta de medicamentos no SUS foram destacados como barreiras que a incorporação poderia ajudar a superar. Houve ainda menções à viabilidade econômica, com a perspectiva de redução de custos para o SUS, aumento das contribuições à previdência social e diminuição das internações e complicações clínicas (Quadro 12).

Por fim, os participantes também reforçaram que a recomendação médica, a eficácia clínica e o impacto positivo do medicamento justificam sua inclusão, especialmente para pacientes com dificuldade de resposta a outras abordagens terapêuticas (Quadro 12).

A experiência com o medicamento avaliado foi relatada por 64,1% (n = 281) dos participantes, sendo a maioria composta por profissionais de saúde (36,5%, n = 160), seguidos por pacientes (24,6%, n = 108) e, por fim, cuidadores ou responsáveis (3%, n = 13).

Os mesmos fatores supracitados foram referidos como efeitos positivos e facilidades da tecnologia. Contudo, foram acrescentados outros pontos, como a melhora significativa no perfil lipídico e no funcionamento dos rins e do fígado. Também se observou a redução da inflamação e da gordura corporal, além de melhores resultados em exames laboratoriais.

Adicionalmente, foram ressaltados aspectos relacionados à efetividade terapêutica, como também a facilidade de uso do medicamento, que impacta na adesão ao tratamento, sua boa tolerabilidade, a menor ocorrência de eventos adversos, além da baixa interação com outros medicamentos. Os participantes também destacaram a melhora à adesão à dieta e a outros tratamentos não medicamentosos, a redução da compulsão alimentar e do apetite e a perda de peso. Também foram relatados benefícios na locomoção, no sono e no bem-estar psicológico e emocional dos pacientes.

A possibilidade do aumento da sobrevida e a diminuição da mortalidade associada ao diabetes e à obesidade foram destacados como efeitos positivos do uso da tecnologia. O medicamento também foi considerado como uma alternativa eficaz para pessoas com resistência à insulina e uma opção terapêutica segura para pacientes com risco cardiovascular. Por fim, os respondentes enfatizaram sua comprovação científica e a possibilidade de redução de custos para o SUS (Quadro 13).

Entre os efeitos negativos da tecnologia avaliada, destacaram-se as dificuldades de acesso, incluindo a indisponibilidade no mercado privado e no SUS, bem como o alto custo. As dificuldades ligadas à necessidade de aplicação subcutânea são apontadas como um desafio para a adesão ao tratamento. Também foram relatados efeitos como o efeito platô e o efeito rebote, além de diversos eventos adversos. Entre eles, destacam-se as alterações gastrointestinais, como

constipação, diarreia, enjoo, fraqueza, gases, intolerância, mal-estar e vômitos e cefaleia. A frequência, a posologia da aplicação, e o aumento do número de episódios de candidíase também foram mencionadas como fatores que podem dificultar o uso da tecnologia (Quadro 13).

**Quadro 13. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 46/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relativos à tecnologia avaliada.**

| Efeitos positivos e facilidades                                 |   |  |
|---|---|--|
| Categorias  | Trechos   |  |
| Baixa interação medicamentosa                                   | “(…) pouca interação medicamentosa (…)  |  |
| Benefícios clínicos   | Melhoria da pressão arterial  | “(…) melhora da pressão arterial (…)   |
|   | Controle glicêmico  | “Melhor controle glicêmico, redução sustentada do peso, melhora metabólica e redução do risco cardiovascular” (Profissional de saúde)  |
|   | Melhora metabólica  |  |
|   | Redução do risco cardiovascular   |  |
|   | Melhora na hemoglobina glicada  | “especialmente no controle da glicemia em pacientes com diabetes tipo 2, com melhora consistente dos níveis de HbA1c” (Profissional de saúde)  |
|   | Diminuição da esteatose hepática  | “(…) REDUÇÃO DA GORDURA VISCERAL/ ESTEATOSE HEPÁTICA), MELHORA DO CONTROLE LIPÍDICO E DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS, MELHORA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES” (Profissional de saúde) |
|   | Melhora do perfil lipídico  |  |
|   | Redução da inflamação   |  |
|   | Melhora no sono   | “(…) melhora no sono (…).” (Paciente)  |
|   | Melhora em exames laboratoriais   | “Perda de peso, redução do apetite, melhoras nos exames.” (Paciente)   |
|   | Perda de peso   |  |
|   | Diminuição do apetite   |  |
|   | Melhoras psicológicas/emocionais  | “Aumento da autoestima, melhora na depressão.” (Paciente)  |
|   | Melhora na locomoção  | “Perda de peso pude me locomoção com mais facilidade e na saúde.” (Paciente)   |
| Controle de complicações renais                                 | “(…) Redução da evolução da doença renal.” (Interessado no tema)  |  |
| Redução de complicações relacionadas à obesidade ou ao diabetes | “Benefício no tratamento da obesidade (peso), parâmetros glicêmicos adequados, redução de complicações oriundas do da obesidade e diabetes como doenças cardiovasculares, nefropatia.” (Organização da Sociedade Civil) |  |
| Aumento da sobrevida  | “(…) aumentando a sobrevida do paciente e facilitando o tratamento com o, Uso de uma única medicação com múltiplas ações” (Profissional de saúde)   |  |
| Efetividade em pacientes com resistência à insulina             | “Perdi muitos quilos e me senti muito melhor. Tenho resistência à insulina e obesidade.” (Paciente)   |  |
| Opção terapêutica para pessoas com riscos cardiovasculares      | “Excelente opção em pacientes com alto risco cardiovascular associado.” (Profissional de saúde)   |  |

| Boa tolerabilidade do medicamento                    |                              | “Medicamento bem tolerado e eficiente para perda de peso”<br>(Profissional de saúde)   |  |
|--|------------------------------|--|--|
| Controle da obesidade e diabetes                     |                              | “Uma das únicas opções para tratamento do diabetes com efeito de perda de peso além de prevenção de doenças e <b>mortalidade associada ao diabetes e à obesidade.</b> ”(Profissional de saúde)   |  |
| Redução no uso concomitante de múltiplos medicamento |                              | “(…) <b>redução de uma gama de medicamentos utilizados</b> com o objetivo de baixar a glicose” (Profissional de saúde)   |  |
| Eficácia   |                              | “ <b>Medicação eficaz</b> para tratamento dessa doença crônica”<br>(Profissional de saúde)   |  |
| Facilidade do tratamento                             | Adesão ao tratamento         | “A aplicação diária é simples e bem aceita pela maioria dos pacientes, <b>favorecendo a adesão ao tratamento.</b> ” (Profissional de saúde)  |  |
|  | Conservação                  | “ <b>Fácil aplicação e conservação.</b> ” (Paciente)   |  |
|  | Aplicação                    |  |  |
| Segurança do medicamento                             |                              | “Os paciente engajados no tratamento com liraglutida conseguiram perder peso, <b>sem grandes efeitos colaterais.</b> ” (Profissional de saúde)   |  |
| Possível redução de custos para o SUS                |                              | “A economia que o medicamento vai gerar no tratamento de hipertensão, diabetes, depressão, nos custos com internações causadas pelas complicações da obesidade, <b>com certeza será muito maior que os custos fo medicamento para o SUS.</b> ” (Profissional de saúde) |  |
| Controle da compulsão alimentar                      |                              | “Ação no controle do apetite e na <b>saciedade, reduzindo a compulsão alimentar e facilitando a adoção de hábitos mais saudáveis.</b> ”<br>(Profissional de saúde)   |  |
| Adesão aos tratamentos não medicamentosos            |                              |  |  |
| Saciedade  |                              |  |  |
| Efeitos negativos e dificuldades                     |                              |  |  |
| Categorias   |                              | Trechos  |  |
| Eventos adversos                                     | Cefaleia                     | “O Unico resultado negativo é o enjoo e <b>dor de cabeça</b> , mas foi até facil diante do ganho de animo e da perda de peso.” (Organização da Sociedade Civil)  |  |
|  | Episódios de candidíase      | “Com o uso do medicamento tive a experiencia de <b>aumento do número de episódios de candidíase.</b> ” (Paciente)  |  |
|  | Intolerância                 | “ <b>Alguns pacientes podem ter intolerância</b> ” (Profissional de saúde)   |  |
|  | Alterações gastrointestinais | Náuseas  | “Entre os efeitos colaterais, destacam-se: <b>náuseas, vômitos, diarreia, constipação.</b> Sem complicações. (Profissional de saúde)<br><br>Gases, náuseas, diarreia” (Paciente) |
|  |                              | Vômitos  |  |
|  |                              | Diarreia   |  |
| Constipação  |                              |  |  |
| Gases  |                              |  |  |
| Comodidade de uso                                    | Frequência da aplicação      | “A maior dificuldade é ter que injetar diariamente (…)” (Paciente)   |  |
|  | Forma da aplicação           | “A liraglutida é uma medicação que tem por desvantagens a aplicação subcutânea (…)” (Profissional de saúde)  |  |
| Efeito rebote  |                              | “ <b>Voltei engordar</b> ” (Paciente)  |  |
| Baixa responsividade em alguns pacientes             |                              | “ <b>Alguns pacientes nao responderam como desejado.</b> ” (Profissional de saúde)   |  |
| Efeito platô   |                              | “A perda de peso estabilizou em 10 kg e tive que alterar o tratamento médico.” (Paciente)  |  |
| Alto custo   |                              |  |  |

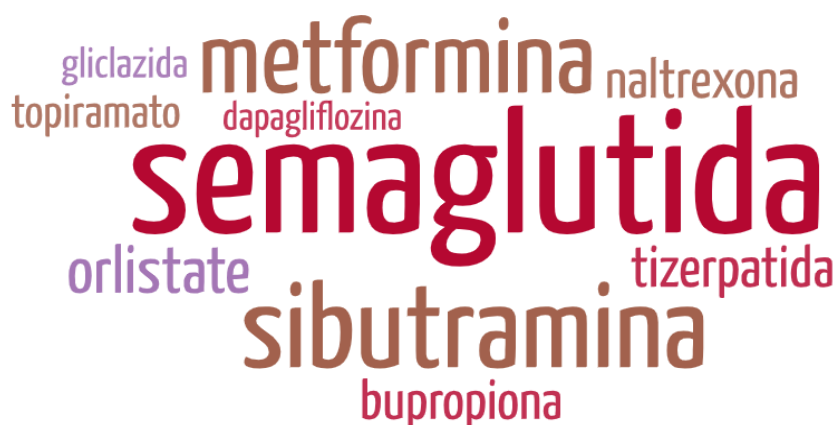


|        |                                     |   |
|--------|-------------------------------------|---|
| Acesso | Indisponibilidade no SUS            | “Preços elevados e indisponibilidade no SUS” (Profissional de saúde)                      |
|        | Indisponibilidade no âmbito privado | “Falta de remédios em farmácias pelo uso sem receita controlada.” (Profissional de saúde) |

Fonte: CP nº 46/2025, Conitec.

Para além da tecnologia avaliada, a semaglutida, sibutramina, metformina, tizerpatida, bupropiona, orlistate, naltrexona, dapagliflozina, topiramato e gliclazida foram os principais procedimentos mencionados pelos respondentes (Figura 24).

**Figura 24. Frequência de outros medicamentos mais citados.**



Fonte: CP nº 46/2025, Conitec.

Entre os benefícios e facilidades de outras tecnologias, destacaram-se efeitos clínicos, como o controle bioquímico, da pressão arterial, do colesterol e dos níveis glicêmicos, além da redução de doenças e complicações associadas ao diabetes e à obesidade. Também foram relatadas melhoras nas dores no corpo, no controle do apetite, nas alergias, na esteatose hepática, no perfil lipídico, nos exames laboratoriais, nas manifestações da Síndrome do Ovário Policístico (SOP) e nos parâmetros metabólicos, além de menor incidência de eventos adversos.

Adicionalmente, foram apontadas a perda de peso, a melhora da mobilidade, a proteção renal, a redução da gordura abdominal, dos riscos cardiovasculares e renais, além do aumento da sensação de saciedade e da segurança cardiovascular. Também se destacaram os seguintes aspectos: comodidade posológica, controle metabólico, da doença em si e da compulsão alimentar, custo aceitável, redução no uso concomitante de múltiplos medicamentos, disponibilidade no SUS, efetividade, facilidade de aplicação e melhor adesão aos tratamentos não medicamentosos.

Ainda foram mencionadas a melhora da qualidade de vida e do sono, o bem-estar psicológico e emocional, a prevenção de complicações crônicas, a redução da hemoglobina glicada, da morbimortalidade, a segurança do medicamento e o tratamento da obesidade (Quadro 14).

Entre os efeitos negativos e limitações dessas tecnologias, destacaram-se o alto custo, o aumento de episódios de hipoglicemia e o ganho de peso. Os eventos adversos relatados foram numerosos e puderam ser agrupados em diferentes tipos. Entre os gastrointestinais, citaram-se náuseas, vômitos, diarreia, constipação, gases, desconforto gástrico, refluxo, dumping (passagem rápida de alimentos do estômago para o intestino), deficiência de vitamina B e esteatorreia. Quanto aos efeitos cardiovasculares, foram mencionados taquicardia, hipertensão, eventos cardiovasculares, insuficiência cardíaca e dores no peito.

Em relação a eventos neurológicos ou ligados à saúde mental, houve relatos de ansiedade, crises de ansiedade, agitação, insônia, irritabilidade, oscilações de humor, pensamentos suicidas, falta de ânimo, cefaleia tontura. Em termos de eventos de ordem dermatológica, registraram-se reações cutâneas e alérgicas, como alopecia. No que concerne ao sistema renal e urinário, destacaram-se infecção urinária e micção frequente. Por fim, outros eventos adversos foram mencionados, como fraqueza, dormência nas pernas e sede. Também foram referidas dificuldades associadas à posologia complexa.

Por fim, os respondentes apontaram a baixa adesão aos tratamentos medicamentosos, bem como as baixas efetividade e segurança de alguns dos métodos disponíveis. Destacaram ainda o desenvolvimento de tolerância ao medicamento, dificuldade de acesso aos medicamentos e para perda de peso em pacientes obesos. Também foram citados a manutenção da esteatose hepática, desconforto posológico, a baixa efetividade no controle da compulsão alimentar, o possível aumento do risco cardiovascular, a perda de peso lenta e inferior, piora na qualidade do sono e a pouca efetividade sobre a hemoglobina glicada (Quadro 14).

**Quadro 14. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 46/2024 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados a outras tecnologias.**

| Efeitos positivos e facilidades |  |             |  |
|---------------------------------|--|-------------|--|
| Categoria                       |  | Medicamento | Trechos  |
| Benefícios clínicos             | Controle bioquímico                              | sibutramina | “Emagrecimento, <b>melhora dos padrões bioquímicos (...)</b> (Empresa)   |
|                                 | Baixo custo                                      |             | “(…) <b>de baixo custo</b> , que pode ser útil para certo perfil de pacientes (...)” (Profissional de saúde)                             |
|                                 | Melhor adesão aos tratamentos não medicamentosos |             | “(…) <b>melhor adesão à dieta prescrita, melhora da auto-estima e da capacidade de trabalho e estudo</b> , redução do estigma” (Empresa) |
|                                 | Melhorias psicológicas/emocionais                |             |  |

|   |   |   |  |   |
|---|---|---|--|---|
|   | <b>Controle da hemoglobina glicada</b>                          | sibutramina, topirtopiramato, naltrexona, semaglutida, metformina, gliclazida, glibenclamida, pioglitazona, vildagliptina, dapagliflozina, insulinas. | “A medicação auxiliou pacientes no <b>controle de hemoglobina glicada (...)</b> .” (Profissional de saúde)   |   |
|   | <b>Diminuição do apetite</b>                                    | metformina, fluoxetina, naltrexona+ bupropiona, topiramato  | “ <b>Diminuição do apetite</b> ” (Paciente)  |   |
|   | <b>Melhora no perfil lipídico</b>                               | orlistate, topirtopiramato, fluoxetina, sibutramina   | “Perda de peso mais discreta, melhora no <b>controle glicêmico</b> quando sucesso em perda de peso e <b>melhora de perfil lipídico</b> ” (Profissional de saúde) |   |
|   | <b>Controle glicêmico</b>                                       |   |  |   |
|   | <b>Melhora nos exames laboratoriais</b>                         | semaglutida   | “Diminuição do peso e <b>melhora nos exames laboratoriais</b> ” (Paciente)   |   |
|   | <b>Melhoras metabólicas</b>                                     |   | “ <b>Melhoras em taxas metabólicas</b> ” (Interessado no tema)   |   |
|   | <b>Diminuição de doenças/complicações associadas às doenças</b> |   | “(…) <b>reduziu complicações relacionadas ao Diabetes Mellitus</b> ” (Profissional de saúde)   |   |
|   | <b>Saciedade</b>  |   | “ <b>Sensação de saciedade (...)</b> ” (Paciente)  |   |
|   | <b>Comodidade posológica</b>                                    |   | “(…) <b>facilidade posológica</b> ” (Profissional de saúde)  |   |
|   | <b>Facilidade de aplicação e conservação</b>                    |   | “(…) <b>Fácil aplicação e conservação.</b> ” (Paciente)  |   |
|   | <b>Redução da morbimortalidade</b>                              |   | “(…) <b>prevenção de morbi mortalidade associadas (...)</b> ” (Profissional de saúde)  |   |
|   | <b>Melhora da mobilidade</b>                                    |   | sibutramina, fluoxetina, sertralina, orlistat, bupropiona  | “Emagrecimento, Melhora de diabetes, <b>melhora da esteatose hepática, melhora da mobilidade e dores articulares</b> com redução do peso” (Profissional de saúde) |
|   | <b>Melhora na esteatose hepática</b>                            |   |  |   |
|   | <b>Diminuição de dores relacionadas à doença</b>                |   |  |   |
|   | <b>Redução de riscos cardiovasculares</b>                       | dapagliflozina, pioitazona, gliclazida, metformina, insulinas   | “Redução dos <b>riscos cardiovasculares e renais</b> em comparação aos demais medicamentos” (Profissional de saúde)  |   |
|   | <b>Redução de riscos renais</b>                                 |   |  |   |
|   | <b>Efetividade</b>  | topirtopiramato, sibutramina  | “ <b>Efeito positivo para combater a compulsão alimentar</b> ” (Profissional de saúde)   |   |
|   | <b>Redução no uso concomitante de múltiplos medicamentos</b>    | sibutramina, orlistat e topirtopiramato   | “(…) e <b>desprescrição medicamentosa do diabetes</b> ”(Profissional de saúde)   |   |
|   | <b>Disponibilidade no SUS</b>                                   | metformina, gliclazida, glibenclamida   | “ <b>Ofertados pela rede pública</b> ” (Profissionais de saúde)  |   |
|   | <b>Melhora na qualidade de vida</b>                             | orlistate, naltrexona, bupropiona, semaglutida, metformina  | “ <b>Melhorei para dormir, mais disposição, emagrecimento e baixa pressão arterial, melhorou a qualidade de vida</b> ” (Paciente)                                |   |
|   | <b>Melhora do sono</b>  |   |  |   |
|   | <b>Controle da pressão arterial</b>                             |   |  |   |
|   | <b>Perda de peso</b>  |   |  |   |
|   | <b>Segurança do medicamento</b>                                 | semaglutida, tirzepatida  | “drogas efetivas na perda de peso e <b>com perfil de segurança.</b> ” (Profissional de saúde)  |   |
| <b>Efeitos negativos e dificuldades</b> |   |   |  |   |
|   | <b>Categorias</b>   | <b>Medicamento</b>  | <b>Trechos</b>   |   |
|   | <b>Alto custo</b>   | semaglutida   | “ <b>Preço elevado</b> ” (Paciente)  |   |

|  |  |   |   |   |  |
|--|--|---|---|---|--|
| Maior frequência de casos de hipoglicemia    |  | biguanidas, sulfonilúreias, insulina, inibidores do cotransportador sódio-glicose 2   | “Maiores efeitos colaterais como <b>aumento de peso e hipoglicemias</b> ” (Profissional de saúde)                             |   |  |
| Aumento de peso                              |  |   |   |   |  |
| Eventos adversos                             | Agitação   | orlistate, sibutramina, naltrexona+ bupropiona  | “ <b>Esteatorreia, agitação, nervosismo, náuseas, mal estar.</b> ” (Profissional de saúde)                                    |   |  |
|  | Esteatorreia   |   |   |   |  |
|  | Náuseas  |   |   |   |  |
|  | Alopecia   | semaglutida   | “ <b>Perda de cabelo e refluxo</b> ” (Paciente)   |   |  |
|  | Refluxo  |   |   |   |  |
|  | Baixo controle glicêmico                                   | semaglutida, metformina, dapagliflozina, inibidores da dipeptidil peptidase 4, pioglitazona.  | “ <b>Controle glicêmico muitas vezes insuficiente (...)</b> ” (Profissional de saúde)   |   |  |
|  | Constipação  | sibutramina   | “ <b>Constipação, elevação dos níveis pressóricos e contra indicação para pacientes cardíacos e psiquiátricos</b> ” (Empresa) |   |  |
|  | Aumento da pressão arterial                                |   |   |   |  |
|  | Contraindicação  |   |   |   |  |
|  | Complicações no sistema cardiovascular                     |   |   | “sibutramina <b>efeitos colaterais sistema cardiovascular (...)</b> ” (Profissional de saúde) |  |
|  | Pensamentos suicidas                                       |   |   | “sibutramina: <b>taquicardia, boca seca, pensamentos suicidas.</b> ” (Interessado no tema)    |  |
|  | Taquicardia  |   |   | “ <b>Insônia, irritabilidade, cefaléia, ansiedade</b> ”                                       |  |
|  | Boca seca  |   |   |   |  |
|  | Crises da ansiedade  |   |   |   |  |
|  | Cefaleia   |   |   |   |  |
|  | Irritabilidade   |   |   |   |  |
|  | Insônia  |   |   |   | “(...) <b>alterações de humos.</b> ” (Profissional de saúde)                         |
|  | Oscilação de humor   |   |   |   |  |
|  | Deficiência de vitamina B12                                |   |   | metformina  | “pode causar <b>diarreia e deficiência de vitamina B12</b> ” (Profissional de saúde) |
|  | Diarreia   | “ <b>Me deu fraqueza</b> ” (Paciente)   |   |   |  |
|  | Fraqueza   |   |   |   |  |
|  | Dormência nas pernas                                       | sibutramina, bupropiona   | “Problemas de <b>dormências nas pernas, muita sede, (...)</b> ” (Paciente)  |   |  |
|  | Sede   |   |   |   |  |
| Dumping                                      | cirurgia bariátrica  | “Distúrbios como <b>dumping (...)</b> ” (Interessado no tema)   |   |   |  |
| Complicações no sistema nervoso central      | lisdexanfetamina, anfepramona, fenproporex, sibutramina    | “(...) <b>mexem muito com o sistema nervoso central.</b> ” (Paciente)   |   |   |  |
| Complicações urinárias                       | semaglutida, dapagliflozina+ metformina, metformina        | “(...) outros deram <b>infecção urinária recorrente.</b> ” (Paciente)   |   |   |  |
| Efeito rebote                                | sibutramina, anfepramona, femproporex                      | “(...) <b>efeito rebote, ganho de peso dobrado após o desuso dos medicamentos.</b> ” (Paciente)   |   |   |  |
| Desenvolvimento de tolerância ao medicamento | sibutramina, fitoterápicos, orlistate, cirurgia bariátrica | “Efeito apenas inicial, muitos efeitos colaterais, <b>desenvolvimento de tolerância, baixa adesão no médio prazo.</b> ” (Profissional de saúde) |   |   |  |

|  |   |   |
|--|---|---|
| Dificuldade de perda de peso em pacientes obesos | metformina, gliflozinas, gliptinas, pioglitazona. | "(...) ausência de perda de peso em indivíduos obesos (...)." (Profissional de saúde) |
|--|---|---|

Fonte: CP nº 46/2025, Conitec.

## 14.2 Contribuições para o tópico evidências científicas

Foram analisadas 34 contribuições que apresentaram informações pertinentes ao tópico Evidências clínicas, após exclusão das células vazias ou sem informações válidas preenchidas ou preenchidas apenas com respostas como “não”, “sim”, o “sem considerações”. A maioria dessas contribuições foram realizadas por profissionais de saúde (n = 20, 58,8%). Três contribuições foram realizadas por Organizações da Sociedade Civil, que foram a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica e a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, juntamente com a Sociedade Brasileira de Diabetes e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Duas empresas enviaram suas contribuições, o Centro Especializado em Diabetes, Obesidade e Hipertensão - CEDOH da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal e a SEM. Além disso, um anexo foi enviado pela Vozes do Advocacy - Federação de Associações e Institutos de Diabetes e Obesidade. Dessas 34 contribuições, 33 se manifestaram favoráveis a incorporação da tecnologia no SUS. Ao todo foram anexados 12 documentos, sendo 4 deles enviados por participantes que não preencheram o formulário de contribuição. Em geral essas contribuições destacaram a necessidade de um tratamento farmacológico para o tratamento da obesidade no SUS, reforçaram a eficácia e segurança da liraglutida e relatam que existe outra empresa fabricante habilitada para a produção da tecnologia, com aprovação de registros de liraglutida na Anvisa, dessa forma não ficaria indisponível no mercado. O demandante enviou uma contribuição reforçando a indicação para o subgrupo com doença cardiovascular. Abaixo, transcrevemos algumas contribuições representando esses pontos. Primeiramente alguns trechos de contribuições abordando que há uma necessidade não atendida no SUS:

*“Ainda assim, o SUS carece de uma linha de cuidado estruturada para o tratamento da obesidade, limitando-se a iniciativas pontuais de mudança de estilo de vida, que têm eficácia média de apenas 3 kg a longo prazo.” (profissional de saúde)*

*“Desta forma, a maior parte da população brasileira com obesidade (que segundo dados da WOF [World Obesity Federation], já é mais que 30% da nossa população) é deixada sem opções de tratamento” (profissional de saúde)*

*“Estamos diante de uma necessidade de saúde não atendida e, por isso, apelamos ao Colegiado pela aprovação da Liraglutida, de forma a promover o acesso a pelo menos uma intervenção farmacológica no SUS e reduzir os custos de não tratar a obesidade no Brasil...” (Abeso, SBD e SBEM)*

Algumas contribuições reforçaram a eficácia e a segurança do uso da liraglutida para o tratamento da obesidade e diabetes mellitus tipo 2, e citaram alguns dos estudos já incluídos no atual parecer (SCALE e LEADER – evidência complementar), além de outros estudos que não atenderam os critérios de elegibilidade estruturado pela PICOS). Uma contribuição citou o posicionamento oficial de instituições:

*“O Posicionamento Oficial de 2024 da ABESO (Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade) e da SBEM (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia) reforça a recomendação do uso de medicamentos no tratamento da obesidade em pacientes com comorbidades, como diabetes tipo 2, hipertensão arterial e apneia do sono.”*

*“destaca benefícios clínicos da liraglutida e que sua incorporação resultaria no avanço do “enfrentamento da obesidade e das doenças crônicas associadas, como o diabetes tipo 2 e as doenças cardiovasculares” (Instituto Nacional de Diabéticos do Brasil)*

Também foram enviadas contribuições citando que já existe outra empresa habilitada a comercializar a liraglutida, a EMS S.A:

*“Existem, no Brasil, duas empresas habilitadas a comercializar medicamentos contendo Liraglutida: Novo Nordisk Farmacêutica Do Brasil Ltda e EMS S/A (...) a EMS está habilitada desde 24 de dezembro de 2024” (Abeso, SBD e SBEM)*

*“Enquanto indústria farmacêutica brasileira [EMS], possuímos o registro das referidas terapias nas seguintes apresentações:*

*6mg por ml 3 carp x 3ml x 3 sist can.*

*6mg por ml 1 carp x 3ml x 1 sist can.*

*6mg por ml 1 carp x 3ml + 1 can.*

*6mg por ml 2 carp x 3ml + 2 can.” (EMS)*

*“No contexto dessa política, destaca-se a Chamada Pública nº 67/2024, edital publicado em 1º de novembro de 2024 pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ (ANEXO I), com o objetivo de selecionar parceiros privados para a formalização de PDPs voltadas à produção dos medicamentos Liraglutida 6 mg/mL e Semaglutida nas apresentações de 0,68 mg/mL, 1,34 mg/mL, 2,27 mg/mL e 3,2 mg/mL. O Laboratório EMS S.A., reafirmando seu compromisso com o desenvolvimento nacional e com a consolidação do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS), foi selecionado para ambas as tecnologias, conforme publicação no Diário Oficial da União em 11 de dezembro de 2024 (ANEXO II). O processo de contratualização encontra-se em fase final, com assinatura prevista para os próximos dias e submissão da proposta de PDP na próxima janela de agosto de 2025” (EMS)*

*“Entretanto, o relatório preliminar da Conitec ignorou que a EMS está habilitada desde 24 de dezembro de 2024 (...) a comercializar duas apresentações do medicamento. Adicionalmente, alegou que a Novo Nordisk não garantiria o abastecimento do medicamento, tendo este argumento pesado negativamente na análise da proposta. É relevante citar que a produção nacional pela EMS, desconsiderada no relatório inicial, tem investimento público(...)” (EMS)*

O demandante cita na sua contribuição que a indicação proposta é para pacientes com obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular:

*“Por todo o exposto, apelamos a este colegiado considerar a incorporação da liraglutida para tratamento de pacientes adultos com mais de 50 anos, IMC  $\geq$ 30 Kg/m<sup>2</sup>, diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular.”*

*“Quanto às críticas sobre o nível de evidência de benefícios para uso o da tecnologia para pessoas com risco de doença cardiovascular, é importante ressaltar que o “alto risco de doença cardiovascular com base em fatores de risco como hipertensão e dislipidemia” é critério de inclusão utilizado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>24</sup> para acesso à tecnologia, já incorporada desde 2020 pela Agência inglesa (...)” (Abeso, SBD e SBEM)*

Por todo o exposto, apelamos a este colegiado considerar a incorporação da liraglutida para tratamento de pacientes adultos com mais de 50 anos, IMC  $\geq$ 30 Kg/m<sup>2</sup>, diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular.

### 14.3 Contribuições para o tópico estudos econômicos

Foram analisadas 22 contribuições que apresentaram informações pertinentes ao tópico estudos econômicos, após exclusão das células vazias ou sem informações válidas preenchidas ou preenchidas apenas com respostas como “não”, “sim”. A maioria dessas contribuições foram realizadas por profissionais de saúde (n = 12, 54,5%).

Em geral as contribuições destacaram a **viabilidade econômica da tecnologia**, considerando que a liraglutida já não possui patente e é fabricada por laboratório nacional, em comparação a outras tecnologias com a mesma indicação (semaglutida e tirzepatida). Ainda, tanto a contribuição da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica - ABESO, Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD, e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM, quanto a empresa EMS S/A, realçaram que a incorporação da tecnologia pode ser uma oportunidade para fortalecer o Complexo Econômico-Industrial da Saúde, alinhando-se à Estratégia Nacional que busca reduzir a vulnerabilidade do SUS e ampliar o acesso por meio da produção local de tecnologias em saúde.

- *A liraglutida é economicamente mais interessante para o sus pois já possui patente quebrada e é fabricada por um laboratório nacional*
- *Quanto ao elevado valor da RCEI e expressivo impacto orçamentário estimado, a análise não considerou a chegada no mercado de um produto 100% nacional, que pode, em curto prazo, reduzir significativamente o preço da tecnologia.*

Ainda, mencionaram que a incorporação pode **reduzir custos futuros** vinculados as possíveis complicações que o paciente pode apresentar a longo prazo com a condição clínica, realçando que há **alta carga econômica da obesidade e DM2** para o sistema público. Também, alinhado a isso, algumas contribuições citaram estudos nacionais e internacionais que evidenciaram que a **liraglutida é custo-efetiva** ou que há **altos custos atrelados a obesidade no Brasil** (como reforçado pelo Instituto Nacional Diabéticos do Brasil – INDB, pela ABESO, SBD, SBEM e pela Federação de Associações e Institutos de Diabetes e Obesidade).

- *Sabemos que o custo dos medicamentos para tratamento da obesidade é alto, entretanto, ao mesmo tempo o tratamento das comorbidades associadas à obesidade também onera muito os cofres públicos. Sendo assim, a longo prazo, o tratamento da obesidade irá reduzir os gastos com internações e uso dos serviços de saúde pública, uma caneta de liraglutida custa muito mais barato para o governo do que uma cirurgia bariátrica, ou somando vários remédios que obesos e diabéticos precisam tomar que geralmente são remédios para o coração, pressão, colesterol, diabetes e demais doenças.*
- *O diabetes mellitus tipo 2 e suas complicações representam um importante fator de impacto econômico no SUS. Estima-se que: Os custos diretos com hospitalizações por complicações do DM2 (AVC, infarto,*

amputações, doença renal crônica, retinopatia) consomem bilhões de reais anualmente no Brasil., Os custos indiretos (absenteísmo, aposentadorias precoces, perda de produtividade) elevam ainda mais a carga econômica da doença.

- Obesidade agrava ou causa diretamente dezenas de doenças, além de reduzir produtividade e qualidade de vida e levar a aumento de internação e mortalidade.

Algumas contribuições abordaram que a falta de acesso administrativo gera **custos judiciais** para os estados.

- *Apesar do valor alto da tecnologias, as secretarias de saúde já se encontram com o custo da judicialização do medicamento, sofrendo bloqueios de capital. Elaborar um documento e instituir critérios de inclusão e exclusão e uma população bem definida, para ter acesso de forma administrativa pelo medicamento iria desafogar o sistema judicial e os bloqueios nas contas do estado, além de promover melhor qualidade de vida para os pacientes acometidos DM 2 de difícil controle.*

A ABESO, SBD e a SBEM, mencionaram que há duas empresas comercializando a tecnologia no Brasil.

- *Existem, no Brasil, duas empresas habilitadas a comercializar medicamentos contendo Liraglutida: Novo Nordisk Farmacêutica Do Brasil Ltda e EMS S/A1 (Figura 1). Entretanto, o relatório preliminar da Conitec ignorou que a EMS está habilitada desde 24 de dezembro de 20242 (Figura 2) a comercializar duas apresentações do medicamento. Adicionalmente, alegou que a Novo Nordisk não garantiria o abastecimento do medicamento, tendo este argumento pesado negativamente na análise da proposta. É relevante citar que a produção nacional pela EMS, desconsiderada no relatório inicial3, tem investimento público4, o que será abordado no próximo item.*

### 14.3.1 Novas análises realizadas pelo NATS

#### Análise de custo-efetividade:

A empresa EMS encaminhou ofício abordando sobre as suas tecnologias. Assim, após a busca no dia 07 de julho de 2025 via CMED, os valores identificados da tecnologia são apresentados na **Tabela 14**:

**Tabela 14. Valores identificados para as apresentações da EMS no dia 07 de julho de 2025.**

| Apresentação da liraglutida                               | Valor PMVG 18% |
|---|----------------|
| 6 MG/ML SOL INJ SC CT CAR VD TRANS X 3 ML + CAN APLIC     | R\$ 206,32     |
| 6 MG/ML SOL INJ SC CT 3 CAR VD TRANS X 3 ML + 3 CAN APLIC | R\$ 618,96     |
| 6 MG/ML SOL INJ SC CT 5 CAR VD TRANS X 3 ML + 5 CAN APLIC | R\$ 1.031,61   |



Considerando a intermitência de fornecimento até dezembro de 2025 pela Novo Nordisk, foi estimado o custo do tratamento anual com o novo valor, conforme apresentado na **Tabela 15**.

**Tabela 15. Custo do tratamento anual com novo valor (incluído o valor da agulha).**

| Valor adotado              | Ano         | Máximo de 1,8 mg | Máximo de 3 mg |
|----------------------------|-------------|------------------|----------------|
| Anteriormente – R\$ 202,47 | 1           | R\$ 7.549,38     | R\$ 12.163,67  |
|                            | Demais anos | R\$ 7.711,36     | R\$ 12.637,45  |
| EMS – R\$ 206,32           | 1           | R\$ 7.686,82     | R\$ 12.388,86  |
|                            | Demais anos | R\$ 7.851,88     | R\$ 12.871,65  |

Os novos valores de RCEI com os valores identificados na CMED, para as apresentações da EMS são apresentadas na **Tabela 16**.

**Tabela 16. RCEI considerando os valores identificados na CMED para apresentações da EMS.**

| Tratamento                               | Custo total (R\$) | Total AV | RCEI (AV ganho) em R\$ | Total AVAQ | RCEI (AVAQ) em R\$ |
|--|-------------------|----------|------------------------|------------|--------------------|
| <b>Análise 1 (dose máxima de 1,8 mg)</b> |                   |          |                        |            |                    |
| <b>Tratamento padrão</b>                 | R\$ 4.666         | 12,53    | R\$ 182.722            | 8,85       | R\$ 231.381        |
| <b>Liraglutida + tratamento padrão</b>   | R\$ 84.046        | 12,96    |                        | 9,20       |                    |
| <b>Incremental</b>                       | R\$ 79.380        | 0,43     |                        | 0,34       |                    |
| <b>Análise 2 (dose máxima de 3,0 mg)</b> |                   |          |                        |            |                    |
| <b>Tratamento padrão</b>                 | R\$ 4.666         | 12,53    | R\$ 299.250            | 8,85       | R\$ 378.940        |
| <b>Liraglutida + tratamento padrão</b>   | R\$ 134.669       | 12,96    |                        | 9,20       |                    |
| <b>Incremental</b>                       | R\$ 130.003       | 0,43     |                        | 0,34       |                    |

Ainda, a empresa EMS S/A destacou que na chamada Pública nº 67/2024, publicada por Farmanguinhos/FIOCRUZ, cujo objetivo era selecionar parceiros para PDPs dos medicamentos Liraglutida e Semaglutida em diversas apresentações. O Laboratório EMS S.A. foi selecionado para ambas as tecnologias, com a contratualização em fase final e submissão da proposta prevista para agosto de 2025.

Adicionalmente a empresa abordou que está aberta a negociar com o Ministério da Saúde, podendo alinhar-se aos valores sugeridos por entidades como a ABESO, desde que sejam atendidas as condições operacionais e contratuais necessárias. No entanto, a definição de um preço final ainda depende de variáveis econômicas que impactam nos custos, as quais ainda não foram totalmente avaliadas pela EMS/RIO, impossibilitando uma fixação imediata.

Além disso, o preço está sujeito a variações cambiais (especialmente do dólar) e à escala de demanda—quanto maior o volume adquirido, maior a possibilidade de reduzir custos unitários. A EMS/RIO se coloca à disposição para discutir esses aspectos em detalhes com o Ministério da Saúde.

- *Todavia, considerando o volume potencial de aquisição pública, bem como os objetivos de ampliação do acesso e racionalização do gasto público, esclarecemos que a empresa se encontra aberta a negociação com o Ministério da Saúde, inclusive com possibilidade de convergência aos valores indicados por entidades de referência, como a ABESO, a qual formulou proposta de preço, desde que observadas as condições operacionais e contratuais correspondentes para este fim.*
- *Ressaltamos, contudo, que a definição de um valor definitivo deverá considerar variáveis econômicas relevantes que impactam diretamente a estrutura de custos e, conseqüentemente, a formação do preço final da tecnologia, fatores estes que ainda não são de conhecimento da EMS/RIO o que afasta a possibilidade de se fixar um valor definitivo neste momento.*
- *Destaca-se, ainda, que a constituição do preço se encontra suscetível à flutuação cambial — em especial, à variação do dólar norte-americano —, em que se pese a nacionalização da maior parte da etapa produtiva. Além disso, a elasticidade do preço está fortemente vinculada ao volume demandado: quanto maior a escala de aquisição, maiores são as possibilidades de diluição dos custos fixos e de redução progressiva do custo unitário, pontos estes que, conforme indicado, demandarão uma análise específica para este fim, o qual a EMS/RIO, encontram-se plenamente à disposição para discussão e evolução da matéria junto à V.Sas.*

#### **Impacto orçamentário:**

Previamente o Nats havia feito duas análises:

- População 1: Pacientes adultos com obesidade e diabetes
  - População considerada no relatório do demandante.
  - Número de pacientes no ano 1 e ano 5 respectivamente: 4.196.128 e 4.329.806
- População 2: Pacientes adultos com obesidade e com 2 ou mais comorbidades (50)
  - População que o demandante apresentou no impacto orçamentário
  - Número de pacientes no ano 1 e ano 5 respectivamente: 571.473 e 589.678

A ABESO, SBD e SBEM trouxeram como proposta restringir a população na análise do impacto orçamentário, como evidenciado no comentário a seguir.

- *....considerar a incorporação da liraglutida para tratamento de **pacientes adultos com mais de 50 anos, IMC  $\geq$ 30 Kg/m<sup>2</sup>, diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular.** Tal ajuste reduz a população elegível e, conseqüentemente, o impacto orçamentário da incorporação, ao mesmo tempo em que disponibiliza uma*

alternativa farmacológica à população com obesidade, priorizando pessoas de maior risco, convergindo com as políticas públicas da Estratégia Nacional para o Desenvolvimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde e do Nova Indústria Brasil (NIB).

Assim o Nats refez os cálculos da população elegível, estimando como número de pacientes no ano 1 e ano 5 respectivamente de 206.226 e 228.874 (Tabela 17).

**Tabela 17. População estimada pelo NATS conforme sugestão da ABESO, SBD e SBEM.**

| Tratamento   | Valores utilizados | 2026       | 2027       | 2028       | 2029       | 2030       |
|--|--------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Pacientes adultos (IBGE) com mais de 50 anos   | -----              | 59.347.415 | 60.883.161 | 62.481.536 | 64.145.881 | 65.864.893 |
| Pacientes adultos com mais de 50 anos e com obesidade (48)   | 24,3%              | 14.421.422 | 14.794.608 | 15.183.013 | 15.587.449 | 16.005.169 |
| Pacientes adultos com mais de 50 anos, com obesidade e com 2 ou mais comorbidades (50)<br><b>(População 3)</b> | 1,2%               | 173.057    | 177.535    | 182.196    | 187.049    | 192.062    |

Na Tabela 18 e Tabela 19 a seguir é apresentado os novos resultados obtidos para o subgrupo proposto, além da estimativa do impacto orçamentário para a população 1 e 2 considerando somente o custo da tecnologia.

**Tabela 18. Análise realizada pelo Nats, considerando dose máxima de 1,8 mg – incluindo pacientes adultos com mais de 50 anos, com obesidade e com 2 ou mais comorbidades. SOMENTE CUSTO DAS TECNOLOGIAS.**

| Impacto orçamentário                           | 2026 (R\$)         | 2027 (R\$)         | 2028 (R\$)         | 2029 (R\$)         | 2030 (R\$)         | Total (5 anos) (R\$) |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| <b>Cenário base (10% a 50%)</b>                |                    |                    |                    |                    |                    |                      |
| <b>População 1</b>                             | 3.167.816.414      | 6.455.564.903      | 9.793.127.083      | 13.181.758.199     | 16.622.051.704     | 49.220.318.303       |
| <b>População 2</b>                             | 362.036.162        | 737.778.846        | 1.119.214.524      | 1.506.486.651      | 1.899.663.052      | 5.625.179.235        |
| <b>População 3</b>                             | <b>130.647.335</b> | <b>270.859.358</b> | <b>418.391.648</b> | <b>573.696.113</b> | <b>737.093.525</b> | <b>2.130.687.980</b> |
| <b>Cenário com difusão lenta (5% a 25%)</b>    |                    |                    |                    |                    |                    |                      |
| <b>População 1</b>                             | 1.583.908.207      | 3.227.782.451      | 4.896.563.542      | 6.590.879.099      | 8.311.025.852      | 24.610.159.152       |
| <b>População 2</b>                             | 181.018.081        | 368.889.423        | 559.607.262        | 753.243.326        | 949.831.526        | 2.812.589.617        |
| <b>População 3</b>                             | <b>65.323.668</b>  | <b>135.429.679</b> | <b>209.195.824</b> | <b>286.848.057</b> | <b>368.546.763</b> | <b>1.065.343.990</b> |
| <b>Cenário com difusão rápida (20% a 100%)</b> |                    |                    |                    |                    |                    |                      |
| <b>População 1</b>                             | 6.335.632.829      | 12.911.129.805     | 19.586.254.166     | 26.363.516.398     | 33.244.103.409     | 98.440.636.607       |
| <b>População 2</b>                             | 724.072.323        | 1.475.557.692      | 2.238.429.048      | 3.012.973.303      | 3.799.326.104      | 11.250.358.469       |

|                    |                    |                    |                    |                      |                      |                      |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>População 3</b> | <b>261.294.670</b> | <b>541.718.717</b> | <b>836.783.297</b> | <b>1.147.392.226</b> | <b>1.474.187.050</b> | <b>4.261.375.960</b> |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|

**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. \*\*\*População 3: ABESO, SBD e SBEM trouxeram como proposta

**Tabela 19. Análise realizada pelo Nats, considerando dose máxima de 3,0 mg– incluindo Pacientes adultos com mais de 50 anos, com obesidade e com 2 ou mais comorbidades. SOMENTE CUSTO DAS TECNOLOGIAS.**

| <b>Resumo impacto orçamentário (em reais)</b>  |                       |                       |                       |                       |                       |                             |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| <b>IO</b>                                      | <b>2026 (R\$)</b>     | <b>2027 (R\$)</b>     | <b>2028 (R\$)</b>     | <b>2029 (R\$)</b>     | <b>2030 (R\$)</b>     | <b>Total (5 anos) (R\$)</b> |
| <b>Cenário base (10% a 50%)</b>                |                       |                       |                       |                       |                       |                             |
| <b>População 1</b>                             | <b>5.104.032.323</b>  | <b>10.490.595.288</b> | <b>15.958.883.589</b> | <b>21.510.827.628</b> | <b>27.147.420.946</b> | <b>80.211.759.773</b>       |
| <b>População 2</b>                             | <b>583.317.980</b>    | <b>1.198.925.176</b>  | <b>1.823.872.410</b>  | <b>2.458.380.300</b>  | <b>3.102.562.394</b>  | <b>9.167.058.260</b>        |
| <b>População 3</b>                             | <b>210.500.905</b>    | <b>440.095.259</b>    | <b>681.674.730</b>    | <b>935.979.097</b>    | <b>1.203.537.682</b>  | <b>3.471.787.672</b>        |
| <b>Cenário com difusão lenta (5% a 25%)</b>    |                       |                       |                       |                       |                       |                             |
| <b>População 1</b>                             | <b>2.552.016.162</b>  | <b>5.245.297.644</b>  | <b>7.979.441.795</b>  | <b>10.755.413.814</b> | <b>13.573.710.473</b> | <b>40.105.879.887</b>       |
| <b>População 2</b>                             | <b>291.658.990</b>    | <b>599.462.588</b>    | <b>911.936.205</b>    | <b>1.229.190.150</b>  | <b>1.551.281.197</b>  | <b>4.583.529.130</b>        |
| <b>População 3</b>                             | <b>105.250.452</b>    | <b>220.047.630</b>    | <b>340.837.365</b>    | <b>467.989.548</b>    | <b>601.768.841</b>    | <b>1.735.893.836</b>        |
| <b>Cenário com difusão rápida (20% a 100%)</b> |                       |                       |                       |                       |                       |                             |
| <b>População 1</b>                             | <b>10.208.064.646</b> | <b>20.981.190.576</b> | <b>31.917.767.178</b> | <b>43.021.655.256</b> | <b>54.294.841.891</b> | <b>160.423.519.547</b>      |
| <b>População 2</b>                             | <b>1.166.635.960</b>  | <b>2.397.850.352</b>  | <b>3.647.744.820</b>  | <b>4.916.760.601</b>  | <b>6.205.124.788</b>  | <b>18.334.116.520</b>       |
| <b>População 3</b>                             | <b>421.001.809</b>    | <b>880.190.518</b>    | <b>1.363.349.460</b>  | <b>1.871.958.194</b>  | <b>2.407.075.363</b>  | <b>6.943.575.344</b>        |

**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. \*\*\*População 3: ABESO, SBD e SBEM trouxeram como proposta

## 14.4 Considerações pós-consulta pública

As contribuições da consulta pública ajudam a responder os questionamentos destacados no Relatório para Sociedade, apontando de que forma a liraglutida tem impactado o tratamento do diabetes. Os relatos abordam alguns fatores relevantes, tais como melhora significativa em diversos sintomas da doença, incluindo maior controle glicêmico, redução das crises de hipoglicemia, diminuição dos níveis de hemoglobina glicada, redução do risco cardiovascular, melhora da pressão arterial e do perfil metabólico, além da possibilidade de remissão do diabetes em alguns casos.

As contribuições recebidas quanto às evidências científicas reforçaram a eficácia e segurança da liraglutida, destacando os benefícios associados à sua incorporação e ressaltaram as necessidades não assistidas no SUS para essa população. Além disso, destacou-se nas contribuições o fato de que outra empresa já possui autorização para a produção

da molécula, com dois registros de liraglutida já aprovadas na Anvisa com indicação para o tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 e controle de peso, o que pode gerar competitividade comercial e reduzir o preço do medicamento. O demandante enviou uma contribuição reforçando a indicação para o subgrupo com doença cardiovascular. Nas contribuições no tópico estudos econômicos, o demandante destacou que a incorporação da tecnologia poderia gerar economia a longo prazo, evitando gastos com complicações relacionadas à obesidade e ao diabetes tipo 2 (DM2). Na nova avaliação de impacto orçamentário, ao focar em pacientes adultos acima de 50 anos, com obesidade e duas ou mais comorbidades, os cálculos indicaram um custo acumulado em cinco anos de R\$ 2,13 bilhão (dose de 1,8 mg) e R\$ 3,47 bilhões (dose de 3 mg) no cenário base.

## 15. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO FINAL

Na 25ª reunião extraordinária da Conitec, após a apresentação dos dados da consulta pública, o Comitê questionou ao Nats o motivo pelo qual houve divergência nas RCEI reportadas pelo demandante e Nats. O Nats explicou que isso ocorreu em virtude da falta de clareza sobre a origem das probabilidades utilizadas para as transições entre os estados, sendo que o Nats utilizou as probabilidades dos ensaios clínicos. Além disso, 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 e não foram atribuídos custos para o estado de saúde do paciente “sem complicação”, “pós-infarto” ou “pós-AVC”. Esses ajustes foram feitos pelo Nats, resultando em valores de RCEI discrepantes dos demonstrados pelo demandante. Outro ponto discutido foi o recorte populacional apresentado pelo demandante no retorno da consulta pública, o que poderia gerar inequidade e desigualdade de acesso ao tratamento. Também se discutiu a necessidade da implantação de ações integradas e políticas intersetoriais, especialmente de caráter educacional, voltadas à promoção de mudanças sustentáveis no estilo de vida, visto que o tratamento medicamentoso isolado apresenta limitações evidenciadas em estudos clínicos, como a estagnação da perda de peso e o reganho posterior. O Comitê buscou considerar para a decisão as dimensões clínicas, organizacionais, econômicas e dos próprios pacientes, ressaltando que a decisão não teve caráter restritivo apenas por razões orçamentárias, mas foi fundamentada em evidências que orientam que o manejo farmacológico da obesidade em escala populacional, deve estar necessariamente articulado a outras estratégias complementares.

## 16. RECOMENDAÇÃO FINAL

Aos 20 (vinte) dias do mês de agosto de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 25ª reunião extraordinária da Conitec, deliberaram por maioria simples manter a recomendação de não incorporação da liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Para essa recomendação, considerou-se os elevados valores da RCEI e impacto orçamentário incremental, além da falta de políticas intersetoriais integradas para o tratamento desses pacientes, visto que as evidências apresentadas orientam que o manejo

farmacológico da obesidade em escala populacional deve estar necessariamente articulado a outras estratégias complementares. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1032/2025.

## 17. 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](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/PCDMD2.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/m<sup>2</sup>, 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](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, Satyrganova 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, Shamlayan 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, Ahrén 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;l4898.
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. 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](https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf)
43. 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](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/relatorio_trombectomia_avci_8h-24h_677_2021_final.pdf)

44. 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).
45. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1).
46. 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).
47. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
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. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em abril de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>.
52. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em abril de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
53. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em abril de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
54. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em abril de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
55. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em abril de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>.
56. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em abril de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
57. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>.
58. 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>>. .

59. 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/>.
60. 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](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0668%20Saxenda%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20KT_BF_KT-pw.pdf).
61. 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*<sup>1</sup>, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)<sup>2</sup>, PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)<sup>3</sup>; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)<sup>4</sup> e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)<sup>5</sup>, 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<br>"sub judice"  | Derivados de GLP-1  | Novo Nordisk A/S (DK)   | 22/08/2017        | Formulação <sup>(a)</sup> ; Produto <sup>(b)</sup> ; Produto (Macromolécula) <sup>(c)</sup> |
| PI0416743<br>"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 <sup>(a)</sup>   |
| PI0517341<br>"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 <sup>(d)</sup> ; Formulação <sup>(a)</sup>                           |
| PI0606607                  | Dispositivo de injeção portátil   | Novo Nordisk A/S (DK)   | 20/01/2026        | Dispositivo <sup>(e)</sup>  |
| PI0613926                  | Dispositivo de seringa para ejetar uma dose de medicamento  | Novo Nordisk A/S (DK)   | 17/07/2026        | Dispositivo <sup>(e)</sup>  |
| PI0806854                  | Conexão de botão de pressão e botão de pressão para um dispositivo de injeção   | Novo Nordisk A/S (DK)   | 21/01/2028        | Dispositivo <sup>(e)</sup>  |
| PI0820535                  | Composições farmacêuticas contendo insulina e um peptídeo insulínico  | Novo Nordisk A/s (DK)   | 14/11/2028        | Combinação de fármacos <sup>(d)</sup> ; Formulação <sup>(a)</sup>                           |
| PI0919925                  | Mecanismo de seletor descendente para dispositivo de injeção  | Novo Nordisk A/S (DK)   | 21/10/2029        | Dispositivo <sup>(e)</sup>  |
| PI1014760                  | Preparação compreendendo insulina, nicotinamida e arginina  | Novo Nordisk A/S (DK)   | 25/06/2030        | Formulação <sup>(a)</sup>   |
| BR112014028334             | Derivados dipeptídicos de lisina ácido glutâmico  | F. Hoffmann-La Roche AG (CH)  | 13/05/2033        | Processo <sup>(f)</sup>   |
| 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 <sup>(a)</sup> ; Novo uso <sup>(g)</sup>   |

<sup>(a)</sup>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. <sup>(b)</sup>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. <sup>(c)</sup>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. <sup>(d)</sup>Combinação de fármacos- Uso de uma combinação de medicamentos para tratamento. <sup>(e)</sup>Dispositivo - Dispositivos para administração de medicamentos não consumidos com o medicamento (por exemplo, adesivos transdérmicos, inaladores, implantes). <sup>(f)</sup>Processo - Produção de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes. <sup>(g)</sup>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)<sup>6</sup>, 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 patentado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996<sup>6</sup>.

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 nula<sup>7</sup>.

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)<sup>6</sup>.

#### 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](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](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](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><b>#1</b> ("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><b>#2</b> ("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><b>#3</b> ("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><b>#4</b> "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 analyseses"[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>   |     |
| <b>EMBASE</b>                     | <p><b>#1</b> '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><b>#2</b> '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><b>#3</b> ('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><b>#4</b> ('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><b>#5</b> [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND NOT #5</p> | 318 |
| <b>Cochrane Library (CENTRAL)</b> | <p>#1 Overweight OR obese OR Obesity OR obeses 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 |
| <b>LILACS</b>                     | <p>#1 (Overweight OR obese OR Obesity OR obeses OR obesities OR sobrepeso OR obeso OR obesidade)</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)<br>#1 AND #2 AND #3 |  |
|--|---|--|

Fonte: Elaboração própria (2025)

### 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  | Desenho de estudo                 |
| Davies et al., 2017          | Effectiveness and safety of liraglutide  | 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   | 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                |
|-------------------------------------|---|-----------------------------------|
| <b>Hernández-Rodríguez DC, 2019</b> | Eficacia y seguridad de la liraglutida como tratamiento coadyuvante para disminuir el índice de masa corpora  | Desenho de estudo                 |
| <b>Hoekx et al., 2024</b>           | 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                 |
| <b>Horowitz et al., 2012</b>        | Effect of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide on appetite, energy intake, energy expenditure and gastric emptying in type 2 diabetes  | Comparador                        |
| <b>Hu et al., 2024</b>              | A Review and Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Using Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists  | Desenho de estudo                 |
| <b>Jonas et al., 2021</b>           | Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: An Evidence Review for the U  | Desenho de estudo                 |
| <b>Karakasis et al., 2025</b>       | Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists on body composition: Systematic review and network meta-analysis  | População: IMC <27                |
| <b>Kelly et al., 2020</b>           | Liraglutide for weight management in pubertal adolescents with obesity: A randomized controlled trial   | Desenho de estudo                 |
| <b>Keskin et al., 2022</b>          | 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                 |
| <b>Klein et al., 2014</b>           | Liraglutide's safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in pediatric type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial                                 | População: idade                  |
| <b>Kumarathurai et al., 2017</b>    | Effects of Liraglutide on Heart Rate and Heart Rate Variability: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study   | População: IMC <27                |
| <b>Kumarathurai et al., 2016</b>    | 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                 |
| <b>Kumarathurai et al., 2021</b>    | Effects of liraglutide on diastolic function parameters in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a randomized crossover study  | População: IMC <27                |
| <b>Lin et al., 2022</b>             | 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                 |
| <b>Long et al., 2023</b>            | Liraglutide combined with metformin treatment for obese people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis   | População: IMC <27                |
| <b>Lovshin et al., 2015</b>         | Liraglutide promotes natriuresis but does not increase circulating levels of atrial natriuretic peptide in hypertensive subjects with type 2 diabetes   | População: IMC <27                |
| <b>Manigault et al., 2016</b>       | Liraglutide: A Glucagon-Like Peptide-1 Agonist for Chronic Weight Management  | Desenho de estudo                 |
| <b>Mensberg et al., 2017</b>        | 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                |
| <b>Monami et al., 2012</b>          | Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis  | População: IMC <27                |
| <b>Moon et al., 2021</b>            | Efficacy and Safety of the New Appetite Suppressant, Liraglutide: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials   | População: IMC <27                |
| <b>Moore et al., 2016</b>           | Liraglutide, GLP-1 receptor agonist, for chronic weight loss  | Desenho de estudo                 |
| <b>Mozaffari et al., 2024</b>       | 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                          |
| <b>Nauck et al., 2009</b>           | 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                |
| <b>Neuvians T, 2019</b>             | Obesity and type 2 diabetes mellitus: Liraglutide is effective and safe after bariatric surgery   | Desenho de estudo                 |
| <b>Ng et al., 2024</b>              | 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 |
| <b>Nguyen et al., 2017</b>          | 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                |
|------------------------------------|--|-----------------------------------|
| <b>Oberle et al., 2020</b>         | 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                 |
| <b>Oberle et al., 2020</b>         | Effect of liraglutide treatment on weight parameters in children and adolescents with type 2 diabetes: Post hoc analysis of the ellipse trial  | Duplicata                         |
| <b>Orme et al., 2017</b>           | 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                 |
| <b>Papamargaritis et al., 2022</b> | Effectiveness of a Pragmatic Pathway for Prescribing Liraglutide 3mg in Obesity Services (STRIVE)  | Desenho de estudo                 |
| <b>Pastel et al., 2017</b>         | GLP-1 analogue-induced weight loss does not improve obesity-induced AT dysfunction   | População: IMC <27                |
| <b>Perú, 2016</b>                  | Eficacia y seguridad de liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso, sin control metabólico adecuado (según HBA1C) a pesar de tratamiento bolo-basal con dosis altas de insulina | Desenho de estudo                 |
| <b>Petrova et al., 2024</b>        | 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                 |
| <b>Potts et al., 2015</b>          | 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                |
| <b>Said et al., 2018</b>           | Assessment of complex treatment influence on systemic inflammation in overweight type 2 diabetes patients  | População: IMC <27                |
| <b>Schiavon et al., 2021</b>       | 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                |
| <b>Shamim et al., 2024</b>         | 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 |
| <b>Simeone et al., 2018</b>        | 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 pré-diabéticos |
| <b>Simeone et al., 2022</b>        | Effects of liraglutide vs  | População: IMC <27                |
| <b>Smits et al., 2017</b>          | The effects of GLP-1 based therapies on postprandial haemodynamics: Two randomised, placebo-controlled trials in overweight type 2 diabetes patients   | Desfecho                          |
| <b>Smits et al., 2017</b>          | Pancreatic Effects of Liraglutide or Sitagliptin in Overweight Patients With Type 2 Diabetes: A 12-Week Randomized, Placebo-Controlled Trial   | Desfecho                          |
| <b>Smits et al., 2016</b>          | Twelve week liraglutide or sitagliptin does not affect hepatic fat in type 2 diabetes: a randomised placebo-controlled trial   | População: IMC <27                |
| <b>Sun et al., 2015</b>            | 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                |
| <b>Sun et al., 2015</b>            | Effect of GLP-1 receptor agonists on waist circumference among type 2 diabetes patients: a systematic review and network meta-analysis   | População: IMC <27                |
| <b>Tonneijck et al., 2016</b>      | 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                |
| <b>Torbahn et al., 2023</b>        | 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 |
| <b>Usman et al., 2022</b>          | Effect of Glp-1 Receptor Agonists on Systolic Blood Pressure in Patients With Overweight or Obesity: A Network Meta-Analysis   | Desenho de estudo                 |
| <b>van Eyk et al., 2019</b>        | Hepatic triglyceride content does not affect circulating CETP: lessons from a liraglutide intervention trial and a population-based cohort   | Desfecho                          |
| <b>Vilsbøll et al., 2012</b>       | Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials   | População: IMC <27                |
| <b>Vosoughi et al., 2022</b>       | 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 |
| <b>Wei et al., 2022</b>            | 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                |
|----------------------------|--|-----------------------------------|
| <b>Wu et al., 2022</b>     | 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 |
| <b>Xia et al., 2021</b>    | Comparative efficacy and safety of 8 GLP-1RAs in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis  | População: IMC <27                |
| <b>Xie et al., 2022</b>    | Efficacy and Safety of Liraglutide and Semaglutide on Weight Loss in People with Obesity or Overweight: A Systematic Review  | População: IMC <27                |
| <b>Yugar et al., 2024</b>  | The efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in youth with type 2 diabetes: a meta-analysis  | População: IMC <27                |
| <b>Zinman et al., 2011</b> | 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 ( $HbA1c > 6,5\%$ ), 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 HbA1c 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 HbA1c e da glicemia em jejum.

**Tabela A2. Revisões sistemáticas incluídas pelo Nats**

| Estudo       | Desenho | População/Subgrupo   | Estudos* | Principais resultados   |
|--------------|---------|--|----------|---|
| Kirk, 2017   | RS      | Subgrupo - Pacientes com obesidade (IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )  | 1        | Liraglutida 0,6 a 3mg vs.placebo:<br><u>Eventos adversos:</u><br><b>RR 1,1 (1,02; 1,2)</b><br><u>Eventos adversos graves:</u><br>RR 1,4 (0,8; 2,6)  |
| Tsapas, 2021 | RSNMA   | Subgrupo - Pacientes adultos com DM2 e obesidade (IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ), estudos com mais de 24 semanas de duração. Permitido tratamento concomitante com metformina | NR       | Liraglutida sem restrição de dose vs.placebo:<br><u>Peso corporal (kg):</u><br><b>DM= -2,28 (-2,64, -1,91)</b><br>Liraglutida 3mg vs.placebo:<br><u>Peso corporal (kg):</u><br><b>DM= -4,14 (-4,95; -3,32)</b><br><u>Circunferência abdominal (cm):</u><br><b>DM=-3,11 (-3,88; -2,34)</b><br><u>IMC (kg/m<sup>2</sup>):</u><br><b>DM=-1,40 (-1,73; -1,07)</b>   |
| Konwar, 2022 | RSMA    | Subgrupo – Pacientes adultos com sobrepeso/obesidade (IMC $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> ) e DM2  | 2        | <u>Redução <math>\geq 5\%</math> do peso corporal:</u><br><b>RR=2,34 (1,93; 2,85)</b><br><u>Redução <math>\geq 10\%</math> do peso corporal:</u><br><b>RR=3,64, (2,46; 5,40)</b><br><u>Eventos adversos:</u><br><b>RR=1,06 (1,01; 1,11)</b><br><u>Eventos adversos sérios:</u><br>RR=1,11 (0,67; 1,84)<br><u>Descontinuação por EA:</u><br>RR=2,53 (1,00; 6,37) |
| Aladel, 2023 | RSMA    | Pacientes adultos com sobrepeso/obesidade (IMC $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> ) e DM2   | 2        | Liraglutida 0,6 a 1,8mg vs.placebo:<br><u>Gordura corporal (kg):</u><br>DM= -0,56 [-1,42; 0,31]<br><u>Peso corporal (kg):</u><br>DM = -0,68 [-2,63; 1,26]<br><u>HbA1c (%):</u><br><b>-1,25 [-2,13; -0,36]</b>   |
| Xie, 2024    | RSNMA   | Subgrupo – Pacientes adultos com sobrepeso/obesidade (IMC $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> ) e DM2 ( $\geq 16$ semanas de tratamento)   | NR       | Liraglutida 3mg vs. placebo:<br><u>Peso corporal (kg):</u><br><b>DM= -4,00 [-5,29; -2,71]</b><br><u>Circunferência abdominal (cm):</u><br><b>DM = -3,40 [-5,24; -1,56]</b><br><u>HbA1c (%):</u><br><b>DM= -1,00 [-1,65; -0,35]</b><br><u>GJ (mg/dl):</u><br><b>DM= -34,10 [-64,03; -4,17]</b>   |

**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

Fonte: Elaboração própria (2025)

## 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* (61), sendo todas consideradas 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.

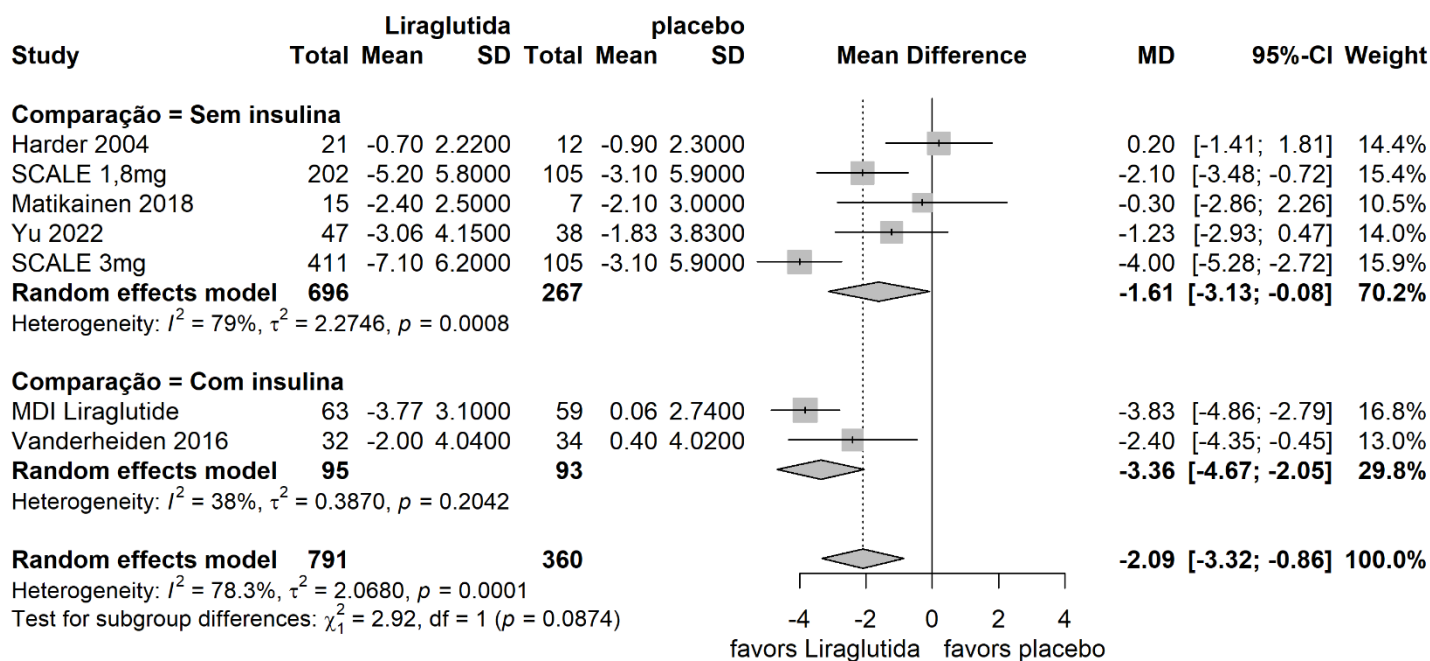


Figura A1. Meta-análise para o desfecho redução do peso corporal – análise de subgrupo, estudos em pacientes com ou sem insulina.

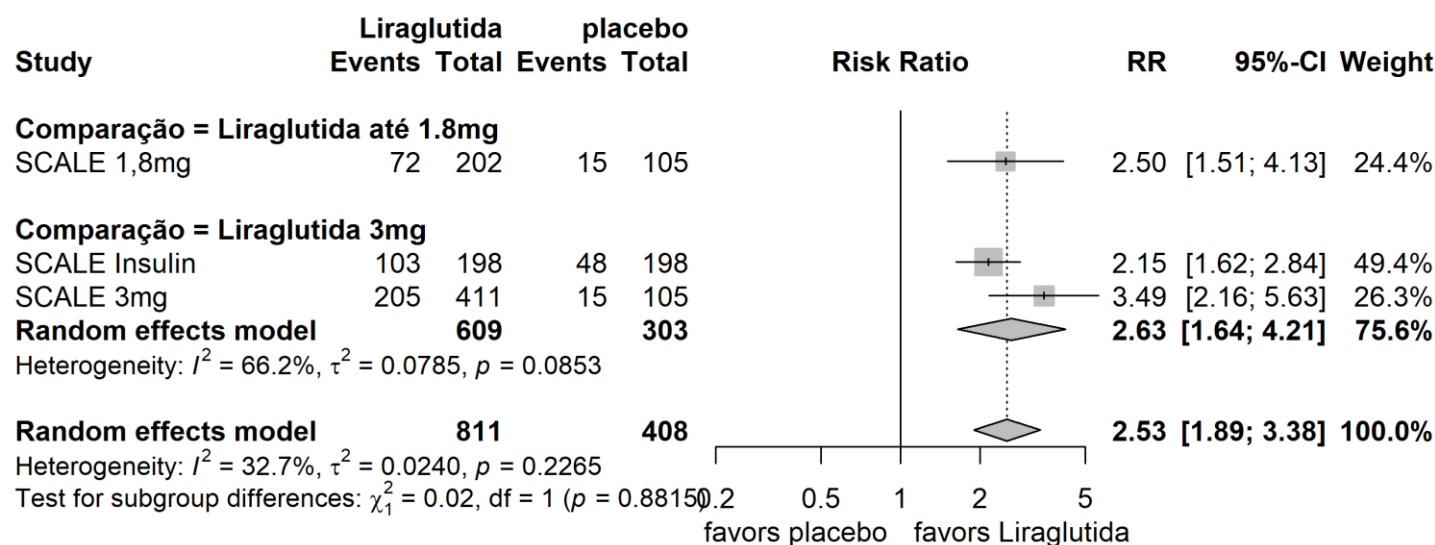


Figura A2. Meta-análise para o desfecho redução do peso corporal  $\geq 5\%$ .

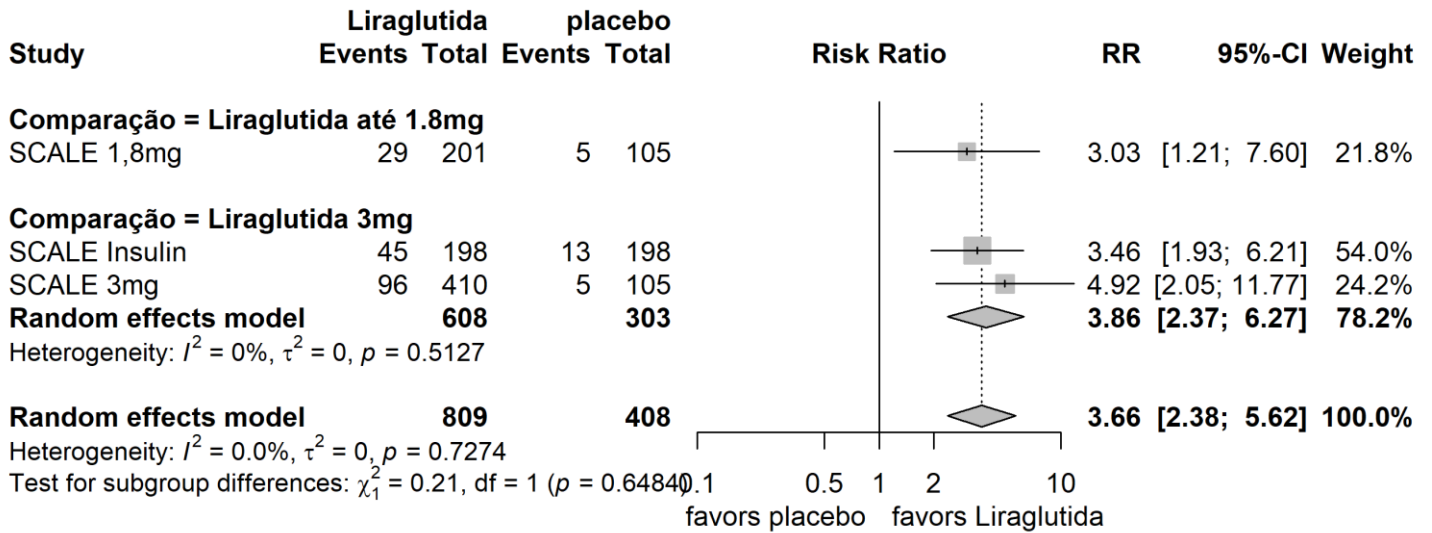


Figura A3. Meta-análise para o desfecho redução do peso corporal  $\geq 10\%$ .

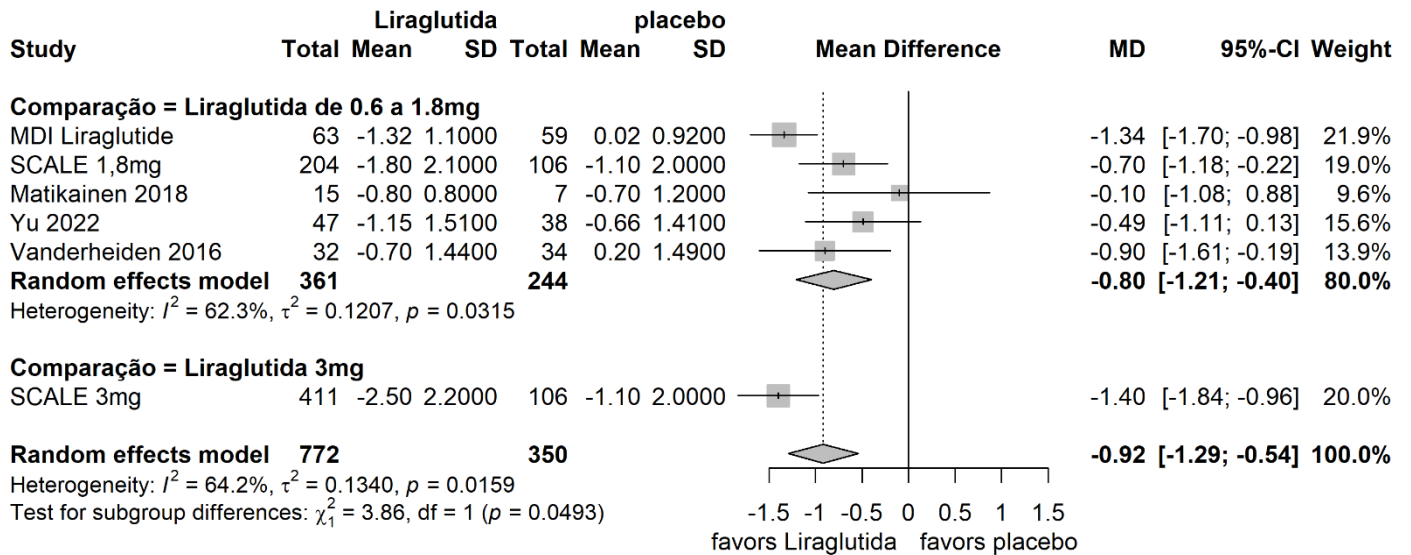


Figura A4. Meta-análise para o desfecho redução do IMC.

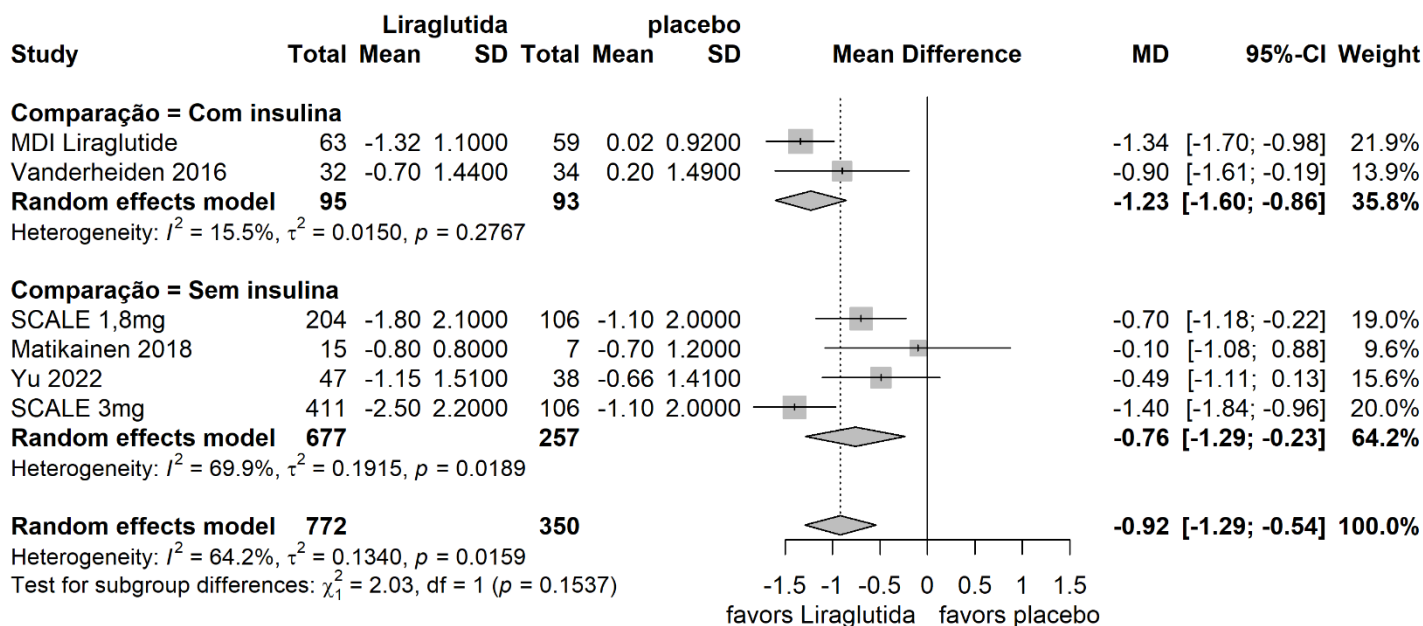


Figura A5. Meta-análise para o desfecho redução do IMC – análise de subgrupo, estudos em pacientes com ou sem insulina.

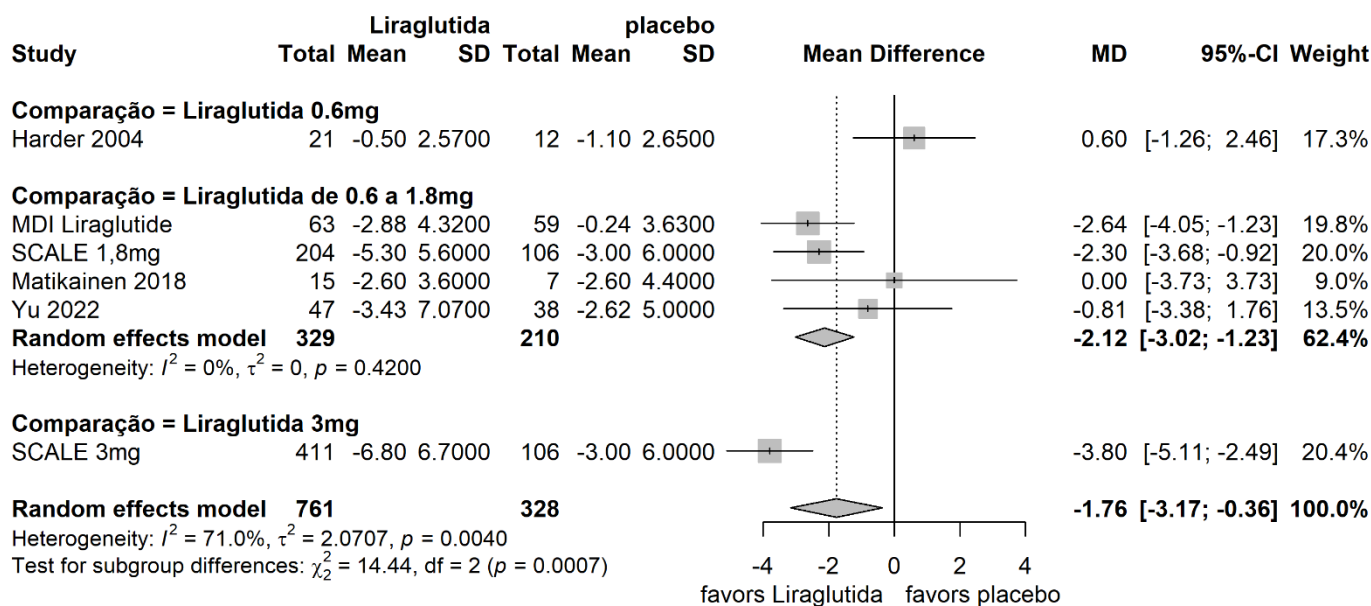


Figura A6. Meta-análise para o desfecho redução da circunferência abdominal.

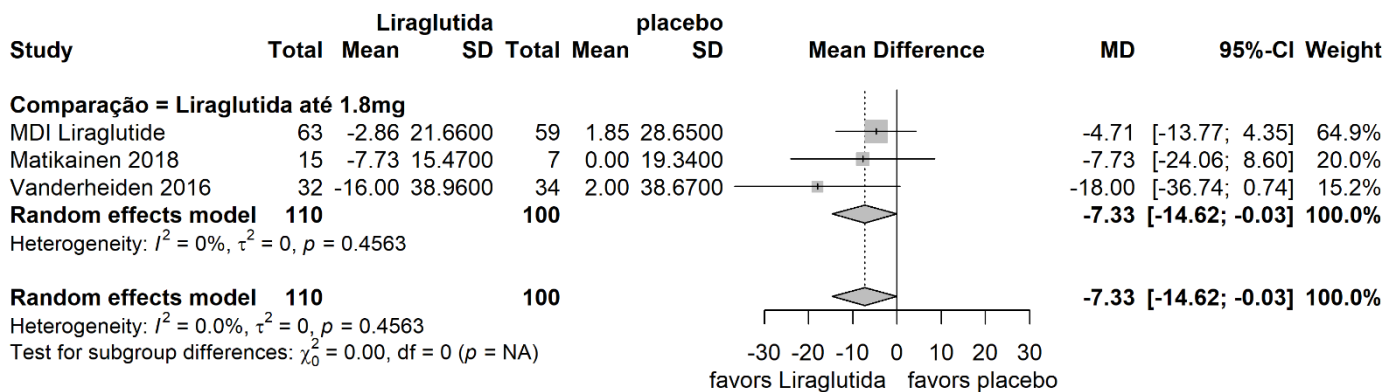


Figura A7. Meta-análise para o desfecho redução do colesterol total.

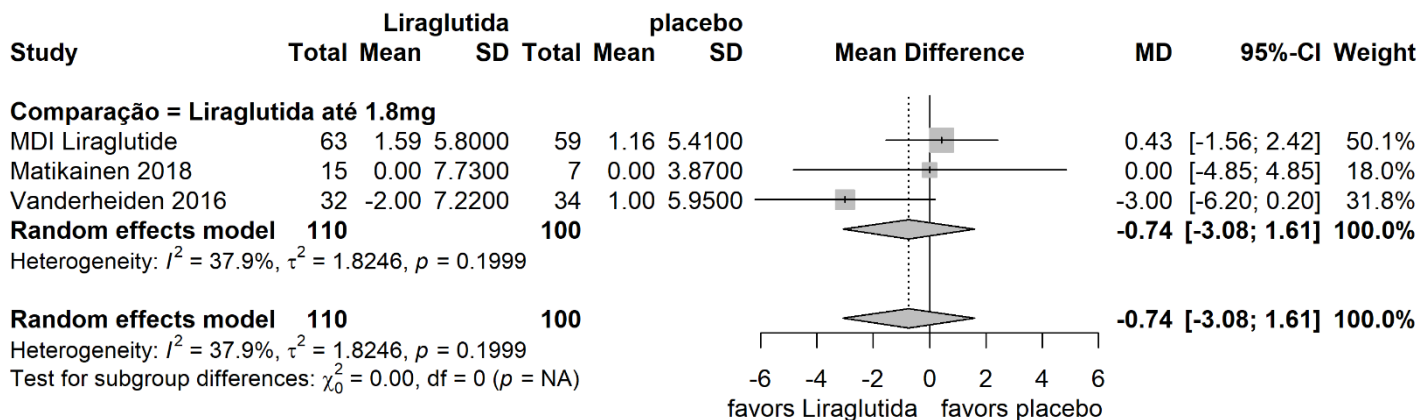


Figura A8. Meta-análise para o desfecho níveis de HDL.

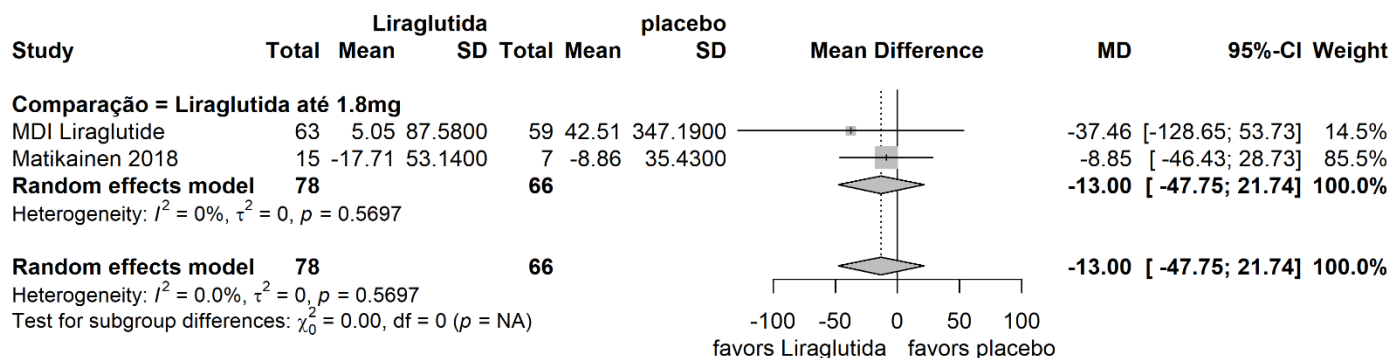


Figura A9. Meta-análise para o desfecho redução dos níveis de triglicerídeos.

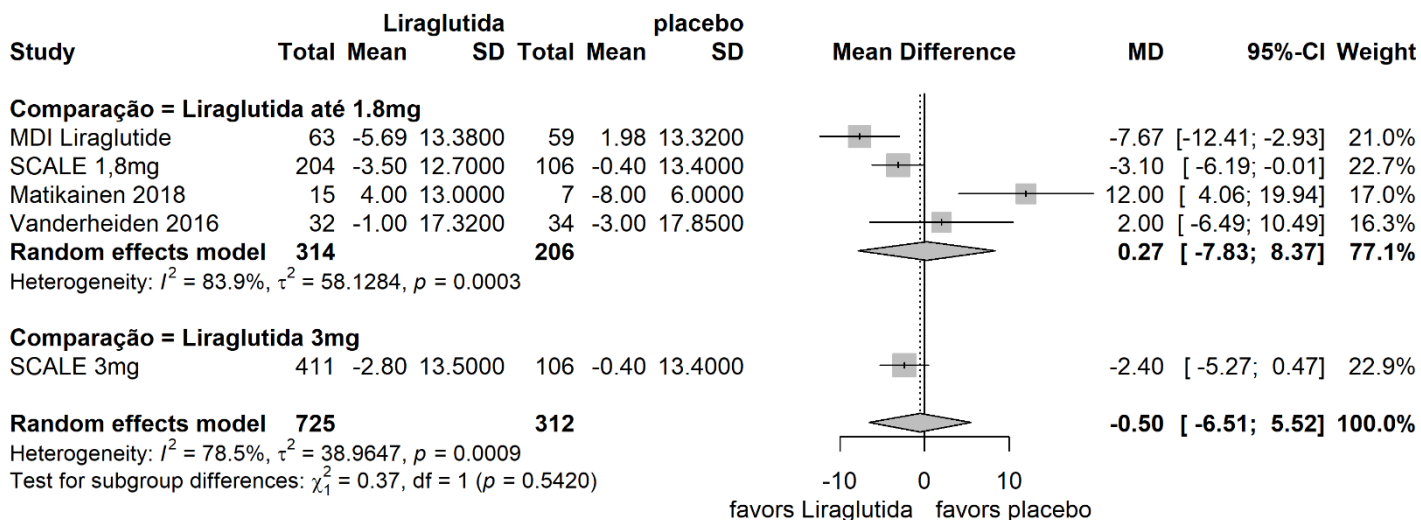


Figura A10. Meta-análise para o desfecho redução da pressão arterial sistólica.

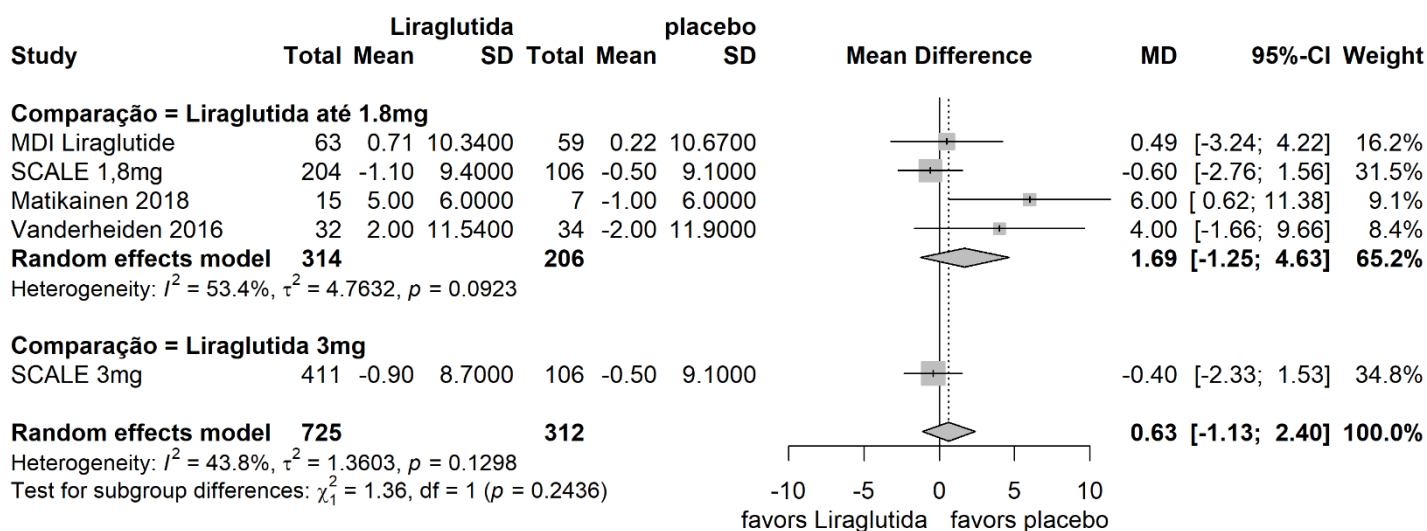


Figura A11. Meta-análise para o desfecho redução da pressão arterial diastólica.

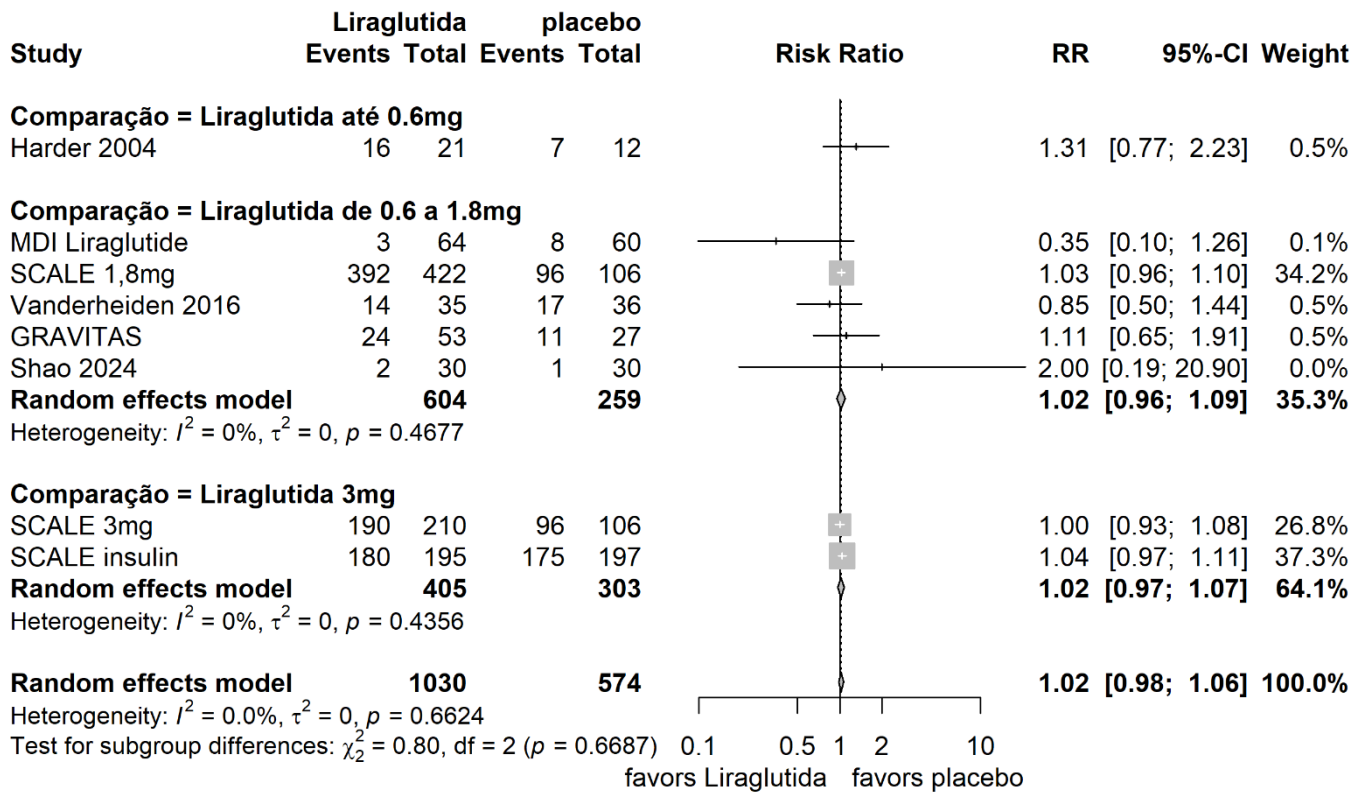


Figura A12. Meta-análise para o desfecho incidência de eventos adversos.



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**