

Brasília, DF | Agosto de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 1033

Semaglutida para o tratamento de pacientes com obesidade grau II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular estabelecida

2025 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

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

Astrid Wiens Souza

Daniela Gorski

Inajara Rotta

Mariana Millan Fachi

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Karine Medeiros Amaral (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

Thaís Conceição Borges (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

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

Busca das patentes:

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

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

Perspectiva do paciente:

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

Andrija Oliveira Almeida

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

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

Andrija Oliveira Almeida

Adriana Prates

Clarice Moreira Portugal

Andrea Brígida de Souza

Revisão

Yara Andrade Marques - CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS
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 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. Classificação da obesidade de acordo com IMC.....	15
Tabela 2. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaborada pelo demandante.	22
Tabela 3. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaborada pelo Nats.....	23
Tabela 4. Características da população incluída no estudo SELECT	26
Tabela 5. Parâmetros de utilidade	39
Tabela 6. Custos incluídos no modelo do demandante.....	40
Tabela 7. Custos por estados de saúde – conforme demandante	41
Tabela 8. Parâmetros incluídos na análise de sensibilidade do demandante	42
Tabela 9. Resultado da análise de custo-utilidade apresentada pelo demandante.....	43
Tabela 10. Custo do tratamento.....	44
Tabela 11. RCEI: análise complementar feita pelo Nats	45
Tabela 12. População estimada pelo demandante.....	49
Tabela 13. Taxa de difusão nos diferentes cenários – proposto pelo demandante	50
Tabela 14. Impacto orçamentário estimado pelo demandante	51
Tabela 15. Impacto orçamentário estimado pelo NATS considerando o tratamento da semaglutida com critério de interrupção de 2 anos	52
Tabela 16. Impacto orçamentário estimado pelo NATS considerando o tratamento da semaglutida sem critério de interrupção.....	52
Tabela 17. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 47/2025 - Semaglutida para o tratamento de pacientes com obesidade graus II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular.	61
Tabela 18. Preço do medicamento previamente adotado e preço com desconto enviado pelo demandante	73
Tabela 19. Razão custo-efetividade incremental calculado com base no novo valor	74
Tabela 20. População estimada conforme nova proposta pelo demandante	74
Tabela 21. Análise realizada pelo Nats, considerando novo valor da tecnologia, incluindo pacientes com obesidade grau II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular estabelecida (população apresentada anteriormente).....	75
Tabela 22. Análise realizada pelo Nats, considerando novo valor da tecnologia, incluindo pacientes com obesidade grau II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e pós-infarto (nova população proposta).....	76

QUADROS

Quadro 1. Ficha com descrição técnica da tecnologia.....	17
Quadro 2. Lista de tecnologias com princípio ativo da Semaglutida comercializada no Brasil.	20
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	21
Quadro 4. Avaliação da certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o Nats.....	31
Quadro 5. Características dos artigos com análises post-hoc do estudo SELECT	32
Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores análise crítica.....	36
Quadro 7. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.	48
Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento da obesidade em indivíduos sem diabetes.....	54
Quadro 9. Recomendação de agências internacionais de ATS.....	56
Quadro 10. Opiniões favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada presentes nas contribuições recebidas na CP nº 47/2025.	62
Quadro 11. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 47/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à tecnologia avaliada.	63

Quadro 12. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 47/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados a outras tecnologias para tratamento da obesidade.....	66
---	----

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos conduzido pelo Nats	25
Figura 2. Avaliação do risco de viés (RoB 2) do ensaio clínico randomizado, segundo desfechos avaliados.....	29
Figura 3. Representação esquemática do modelo.....	37
Figura 4. Matriz de transição do modelo de Markov para semaglutida conforme o demandante	38
Figura 5. Matriz de transição do modelo de Markov para o comparador conforme o demandante	38
Figura 6. Análise probabilística realizada pelo demandante.....	43
Figura 7. Análise probabilística realizada pelo NATS – considerando 2 anos de tratamento com semaglutida.....	46
Figura 8. Análise probabilística realizada pelo NATS – considerando sem critério de interrupção para semaglutida.	46
Figura 9. Análise determinística realizada pelo NATS – considerando 2 anos de tratamento com semaglutida.	47
Figura 10. Análise determinística realizada pelo NATS – considerando sem critério de interrupção para semaglutida.....	48
Figura 11. Frequência de outros medicamentos para obesidade citados pelos respondentes.	65
Figura 12. Mapa temático das contribuições recebidas na Consulta Pública nº 47/2025 - Semaglutida para o tratamento de pacientes com obesidade graus II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular.	68
Figura 13. Resumo cenário de tempo de tratamento, população elegível e respectivas RCEI e impacto orçamentário incremental em 5 anos – Realizado pelo demandante.....	75

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	10
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	10
3. RESUMO EXECUTIVO.....	11
4. INTRODUÇÃO.....	15
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	15
4.2 Tratamento recomendado	16
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
5.1 Preço proposto para incorporação.....	21
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	21
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	21
6.2 Busca por evidências realizada pelos pareceristas do Nats	22
6.2.1 Caracterização do estudo incluído	26
6.2.2 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	27
6.2.2.1 Redução de eventos cardiovasculares adversos maiores – MACE	27
6.2.2.2 Redução no peso corporal	27
6.2.2.3 Melhora do perfil lipídico	27
6.2.2.4 Melhora da pressão arterial.....	28
6.2.2.5 Qualidade de vida.....	28
6.2.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	28
6.2.3.1 Eventos adversos graves	28
6.2.3.2 Descontinuação do tratamento por eventos adversos.....	29
6.2.4 Avaliação da qualidade dos estudos.....	29
6.2.5 Certeza geral das evidências (GRADE)	29
6.3 Evidência complementar	32
6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	35
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	36
7.1. Avaliação econômica.....	36
7.1.1 Análise crítica do NATS.....	44
7.2. Impacto orçamentário.....	48
7.2.1 Análise crítica do NATS.....	51
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	53
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	56
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	59
12. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL	60
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	60
14. CONSULTA PÚBLICA	60

14.1 Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública.....	60
14.2 Contribuições para o tópico evidências científicas	69
14.3 Contribuições para o tópico estudos econômicos	70
14.4 Considerações pós-consulta pública	76
15. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO FINAL	77
16. RECOMENDAÇÃO FINAL	77
17. REFERÊNCIAS.....	78
APÊNDICE 1 -Patentes da semaglutida.....	80
APÊNDICE 2 – Estratégia de busca elaborada pelo Nats em 07 de fevereiro de 2025	84
APÊNDICE 3 – Lista dos estudos excluídos pelo Nats, com seus motivos de exclusão	85

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda., sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da semaglutida no tratamento de pacientes com obesidade grau II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular estabelecida, 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: Semaglutida.

Indicação: Tratamento de pacientes com obesidade grau II e III ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular estabelecida (infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral prévios ou doença arterial periférica sintomática).

Demandante: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Introdução: A obesidade é uma condição crônica e complexa, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura no corpo, que pode aumentar significativamente o risco de diversas doenças crônicas. No SUS, não há tratamentos farmacológicos recomendados para o tratamento da obesidade. Assim, o tratamento é fundamentado em medidas não farmacológicas, como a prática de atividades físicas, o controle alimentar, o suporte psicológico e/ou a adoção de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS).

Pergunta: “Semaglutida é eficaz, segura, eficiente e viável economicamente para o tratamento da obesidade grau II e III ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), em pacientes adultos não diabéticos, com doença cardiovascular estabelecida comparado ao tratamento convencional e/ou placebo?”.

Evidências clínicas: Foi incluído na análise um ensaio clínico randomizado controlado (ECR) – o estudo SELECT. O estudo SELECT avaliou a eficácia e segurança da semaglutida 2,4 mg, administrada uma vez por semana, na redução do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores, em adultos com 45 anos ou mais, com sobrepeso ou obesidade ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) e doença cardiovascular estabelecida, sem diagnóstico de diabetes mellitus. O tempo médio de acompanhamento foi de $39,8 \pm 9,4$ meses. A semaglutida demonstrou superioridade estatística em relação ao placebo na redução de eventos cardiovasculares adversos maiores ($\text{HR} = 0,80$ [IC 95% 0,72 a 0,90]) e na redução de peso corporal (diferença = $-8,51\%$ [IC 95% $-8,75$ a $-8,27$]). Também foi superior ao placebo na melhora do perfil lipídico e da pressão arterial. Além disso, a semaglutida demonstrou uma melhora significativa na qualidade de vida autorrelatada, conforme avaliado pelas escalas EQ-5D-5L (diferença = 0,01 [IC 95% 0,01 a 0,02]) e EQ-5D-VAS (diferença = 1,60 [IC 95% 1,16 a 2,04]). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre semaglutida e placebo quando considerada a redução do risco de eventos cardiovasculares maiores nos subgrupos de pacientes com IMC superior a 35 kg/m^2 . Em relação ao perfil de segurança, os pacientes tratados com semaglutida apresentaram uma menor incidência de eventos adversos graves em comparação ao grupo placebo ($\text{RR} = 0,92$ [IC 95% 0,88 a 0,96]), com destaque para a redução significativa de desordens cardíacas. No entanto, a taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foi maior no grupo semaglutida ($\text{RR} = 2,03$ [IC 95% 1,87 a 2,21]), sendo as desordens gastrointestinais o principal motivo para a interrupção. A certeza da evidência avaliada pelo sistema GRADE foi considerada moderada para todos os desfechos.

Avaliação econômica: O demandante desenvolveu uma análise de custo-efetividade (modelo de Markov) na perspectiva do SUS comparando semaglutida 2,4 mg associada às medidas usuais de estilo de vida versus medidas de estilo de vida. O demandante propõe um preço para incorporação de R\$ 727,25 para as apresentações de 1,0 mg/1,5 mL, 2,0 mg/1,5 mL e 4,0 mg/3 mL, R\$ 1.090,10 para a apresentação de 6,8 mg/3 mL e R\$ 1.402,09 para a de 9,6 mg/3 mL. Os dados clínicos foram baseados principalmente no ensaio clínico SELECT. O resultado da análise apresenta uma RCUI aproximadamente R\$ 34 mil para o desfecho de AVAQ ganho. Análises econômicas complementares feitas pelo Nats indicaram resultados maiores, principalmente por não restringir tempo de tratamento (RCUI de R\$ 300 mil/AVAQ).

Análise de impacto orçamentário: Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário ao longo de cinco anos na perspectiva do SUS avaliando a incorporação de semaglutida. Foram estimados em torno de 146 mil a 159 mil pacientes elegíveis por ano. Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-utilidade. Com a incorporação de semaglutida, na análise de cenário base (difusão de 20% a 70%) do demandante foi estimado um aumento de gastos de R\$ 380 milhões no primeiro ano, de R\$ 485 milhões no quinto ano, e um acumulado em cinco anos de R\$ 3,7 bilhões. Análises econômicas complementares feitas pelo Nats indicaram resultados maiores (AIO: R\$ 6,8 bilhões/em cinco anos).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectados 6 medicamentos potenciais para tratamento da obesidade, em indivíduos sem diabetes. São eles: tirzepatida e maridebart cafraglutida (agonista peptídico de GIP/agonista GLP-1);

efpeglenatida (ligante de exendina 4/agonista GLP-1); orforglipron (agonista GLP-1); retatrutida (agonista peptídico de GIP/agonista GLP-1/agonista do receptor de glucagon); survodutida (agonista GLP-1/agonista do receptor de glucagon). Destes, somente a tirzepatida já possui registro no FDA e EMA. Os demais ainda estão em fase 3 de pesquisa clínica.

Recomendações internacionais: A semaglutida foi recomendada para o tratamento da obesidade pelas agências *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Haute Autorité de Santé* (HAS) e *Canada's Drug Agency* (CDA). É importante destacar que o NICE, o SMC e o CDA recomendam o uso da semaglutida apenas como tratamento adjuvante a uma dieta hipocalórica e ao aumento da atividade física. Essa recomendação é direcionada no NICE e SMC a pacientes com IMC entre 30,0 kg/m² e 34,9 kg/m² que atendam aos critérios para encaminhamento a serviços especializados. No caso do NICE, o uso também é indicado para pacientes com IMC superior a 35,0 kg/m². Já a agência francesa HAS recomenda a semaglutida para o tratamento da obesidade nos níveis 2 e 3.

Considerações finais: A semaglutida mostrou-se estatisticamente mais eficaz que o placebo para o desfecho MACE composto e demais desfechos clínicos, além de promover uma melhora significativa na qualidade de vida autorrelatada. Também foi associada a uma menor incidência de eventos adversos graves em comparação ao placebo. No entanto, não apresentou resultado estatisticamente significativo quando considerados os subgrupos de pacientes com IMC superior a 35 kg/m². Ainda, os pacientes tratados com semaglutida apresentaram uma taxa mais elevada de descontinuação do tratamento, principalmente devido a distúrbios gastrointestinais. A certeza da evidência gerada foi classificada como moderada para todos os desfechos. 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, enquanto a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, poderia ser gerado um impacto acumulado em cinco anos entre R\$ 3,4 bilhões a R\$ 3,9 bilhões (a depender do *market share* adotado). Análises econômicas complementares feitas pelo Nats, mudando principalmente o tempo de uso do tratamento indicaram resultados maiores (RCEI de R\$ 300 mil/AVAQ e impacto orçamentário entre R\$ 6,5 bilhões e R\$ 7,0 bilhões em cinco anos).

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 17/2025 foi aberta durante o período de 10/03/2025 a 19/03/2025 e houve 147 inscritos. A participante descreveu a sua experiência com o uso de semaglutida para tratamento de obesidade. Informou que sua família tem predisposição à obesidade, histórico de diabetes e de doenças cardiovasculares e ela convive com essa condição crônica desde a infância. Sobre a experiência com o medicamento avaliado, mencionou a perda de peso, a redução do apetite, o aumento da sensação de saciedade e o controle da compulsão alimentar como efeitos positivos. Em contraponto, destacou a prisão de ventre como evento adverso e o alto custo como principal dificuldade e motivo para a interrupção do tratamento. Além disso, mencionou ter readquirido peso após quatro meses de suspensão do uso da semaglutida.

Contribuições do Comitê de Medicamentos na apreciação inicial: Na 140ª Reunião da Conitec, discutiram-se aspectos do uso da semaglutida no tratamento da obesidade, incluindo o risco de reganho de peso e a limitação da duração do tratamento a dois anos considerada pelo demandante, mas que não está prevista em bula. A especialista presente destacou que os eventos adversos são mais frequentes no início do tratamento e reforçou a dificuldade de manutenção da perda de peso com a suspensão precoce da medicação. Também foram abordados os benefícios da perda de peso para o sistema de saúde, a necessidade de políticas públicas mais amplas e de ações de educação em saúde. Por fim, discutiu-se a elevada razão de custo-efetividade da tecnologia, associada a um impacto orçamentário expressivo para o SUS.

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 semaglutida para o tratamento de pacientes com obesidade grau II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular estabelecida. Para essa recomendação, os membros consideraram a elevada razão custo-efetividade incremental da tecnologia avaliada, o elevado impacto orçamentário incremental e a incerteza do tempo de uso da semaglutida.

Consulta pública: Na consulta pública, a maioria dos participantes manifestou-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada, com base em opiniões, tais como a efetividade no controle da obesidade, a segurança do medicamento, a dificuldade de acesso devido ao alto custo, a inexistência de alternativas farmacológicas no SUS, a gravidade e prevalência da condição de saúde, a potencial redução de gastos em saúde e a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Como efeitos positivos e facilidades, foram acrescentados aspectos referentes à inibição de apetite, ao aumento da saciedade e à comodidade posológica. A dificuldade de acesso e de continuidade do tratamento devido ao

alto custo e a ocorrência de eventos adversos foram referidos como efeitos negativos da semaglutida. Sobre outras tecnologias citadas para o tratamento da obesidade, a perda de peso e a inibição de apetite foram citadas como efeitos positivos limitados de terapias medicamentosas e os eventos adversos graves como resultados negativos. As contribuições recebidas quanto às evidências científicas ressaltaram o potencial benefício clínico da tecnologia para os pacientes, porém não apresentaram novas evidências elegíveis à revisão sistemática. Algumas destacaram que, no contexto do SUS, a obesidade não conta com uma linha de cuidado estruturada, sendo o manejo restrito a intervenções comportamentais e à cirurgia bariátrica. Outra contribuição apontou que a evidência clínica disponível para a população-alvo da demanda é limitada, possivelmente devido ao número insuficiente de eventos para detectar diferenças estatisticamente robustas. Foi enfatizada a importância de definir critérios clínicos para o uso adequado da tecnologia, incluindo a interrupção do tratamento caso o paciente não atinja uma perda mínima de peso em 6 e 12 meses, bem como a previsão de um tempo mínimo de tratamento de dois anos. Uma das contribuições apresentou posição contrária à sua incorporação, argumentando que a rede do SUS não dispõe de estrutura adequada para garantir o uso racional da tecnologia. Outra, também contrária, destacou a possibilidade de utilizar a cirurgia bariátrica laparoscópica como alternativa para essa população. Quanto às contribuições recebidas sobre estudos econômicos, destacou-se que a obesidade é uma doença com alto custo para o SUS, e que o tratamento com semaglutida, embora oneroso, pode gerar economia a longo prazo ao prevenir complicações. Apontou-se a dificuldade de acesso ao tratamento por muitos brasileiros pelo valor da tecnologia, além de menções à custo-efetividade da semaglutida e à possível redução de preço após o vencimento da patente.

Nova proposta de preço: O demandante enviou uma contribuição com proposta de redução de preço (desconto de 30% sobre o preço de fábrica), e restringindo a população do impacto orçamentário. A RCEI com o novo valor seria de R\$28.755,27 por QALY ganho ao considerar o tratamento somente por 2 anos (sendo custo-efetivo ao adotar o limiar da Conitec), e de R\$ 81.433,83 por QALY ganho ao considerar o tratamento contínuo (não sendo custo-efetivo ao adotar o limiar da Conitec). O impacto orçamentário acumulado em 5 anos, para o cenário base (20% a 70%) seria de R\$ 2.616.076.271 e R\$ 4.643.650.301 para pacientes com obesidade grau II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular estabelecida, e de R\$ 869.875.372 e R\$ 1.544.063.464 para pacientes com obesidade grau II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e pós infarto, considerando a duração do tratamento de 2 anos e contínuo respectivamente.

Contribuições do comitê de medicamentos na apreciação final: Na 25ª reunião extraordinária da Conitec, após a apresentação dos dados da consulta pública, o Comitê de medicamentos discutiu sobre as incertezas do tempo de uso da semaglutida, o que poderia levar a um benefício temporário quando utilizado apenas por 2 anos, e a necessidade de definir um cuidado integrado juntamente com a equipe multiprofissional para o tratamento da obesidade. Também foi discutido sobre a proposta de restrição da população feita pelo demandante, e a dificuldade em definir qual subgrupo teria maior benefício no uso da tecnologia. O elevado impacto orçamentário incremental devido a alta prevalência da doença também foi destacado. Além disso, foi pontuado pelos membros do comitê que as análises das evidências sugerem que o controle da obesidade por meio de medicamentos, em termos populacionais, requer integração com outras ações 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 semaglutida para o tratamento de pacientes com obesidade grau II e III (IMC $\geq$ 35 kg/m²), sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular estabelecida. Para essa recomendação, considerou-se principalmente os elevados valores de impacto orçamentário incremental, associados as incertezas no tempo de uso da tecnologia e à necessidade de implementação de ações integradas no cuidado do paciente, visto que as evidências indicam que o manejo farmacológico da obesidade, em âmbito populacional, deve estar necessariamente integrado a outras estratégias complementares. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1033/2025.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED (PMVG 18%)	R\$ 761,42 (doses de 0,68 e 1,34 mg/mL)
	R\$ 1.140,53 (dose de 2,27 mg/mL)
	R\$ 1.466,96 (dose de 3,2 mg/mL)
Preço final proposto para incorporação	R\$ 679,23 (doses de 0,68 e 1,34 mg/mL)
	R\$ 1.017,42 (dose de 2,27 mg/mL)

	R\$ 1.308,62 (dose de 3,2 mg/mL)
Desconto sobre preço CMED	10,79%
Custo de tratamento por paciente (anual)	Ano 1: R\$ 12.619,85 Demais anos: R\$ 12.864,75
Resultado da análise de custo-efetividade	Considerando 2 anos de tratamento: R\$ 28.755,27/AVAQ Considerando tratamento contínuo: R\$ 81.433,83/AVAQ
População estimada	População 1 e 3 = 145.466 (ano 1) a 159.658 (ano 5) População 2 e 4 = 48.369 (ano 1) a 53.088 (ano 5)
Impacto orçamentário	População 1 = 367 milhões (ano 1); 451 milhões (ano 5); 2,6 bilhões em 5 anos População 2 = 122 milhões (ano 1); 150 milhões (ano 5); 869 milhões em 5 anos População 3 = 367 milhões (ano 1); 1,4 bilhões (ano 5); 4,6 bilhões em 5 anos População 4 = 122 milhões (ano 1); 476 milhões (ano 5); 1,5 bilhões em 5 anos

População 1 = População com obesidade grau II e III ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular estabelecida, considerando 2 anos de tratamento.

População 2 = População com obesidade grau II e III ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), sem diabetes, com idade a partir de 45 anos, com doença cardiovascular estabelecida e pós-infarto, considerando 2 anos de tratamento.

População 3 = População com obesidade grau II e III ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular estabelecida, considerando tratamento contínuo.

População 4 = População com obesidade grau II e III ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), sem diabetes, com idade a partir de 45 anos, com doença cardiovascular estabelecida e pós-infarto, considerando tratamento contínuo.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A obesidade é uma condição crônica complexa, caracterizada pelo acúmulo de gordura, que pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de várias doenças crônicas, incluindo diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, acidente vascular cerebral, distúrbios do sistema reprodutivo, doença renal, gota, asma, apneia obstrutiva do sono e várias formas de câncer (1-5). Além disso, esse quadro pode prejudicar a qualidade de vida, interferindo no sono, na mobilidade e nas relações sociais (2).

A obesidade é uma condição multifatorial que envolve uma interação entre fatores genéticos, sociais, ambientais e comportamentais. O perfil genético de uma pessoa pode predispor a um maior risco de obesidade, mas o desenvolvimento da doença depende também de fatores ambientais e sociais, como o padrão alimentar (consumo excessivo de alimentos ultraprocessados), sedentarismo, uso de medicamentos obesogênicos e status socioeconômico (1, 2, 5). Adicionalmente, várias fases da vida podem influenciar o ganho de peso, como a fase intrauterina, o peso de nascimento, a amamentação e a fase de rebote no período de aumento do peso que ocorre entre os 5 e 7 anos de idade e a fase puberal (1). Além disso, fatores como o sono insuficiente, disruptores endócrinos e desequilíbrios na microbiota intestinal têm sido associados ao aumento do risco de obesidade (6).

O diagnóstico da obesidade é frequentemente realizado com base na estimativa do Índice de Massa Corporal (IMC), que relaciona o peso e a altura do indivíduo, permitindo classificar seu estado nutricional (6). O PCDT de sobrepeso e obesidade em adultos define o excesso de peso como um IMC igual ou superior a 25 kg/m², enquanto a obesidade é caracterizada por um IMC igual ou superior a 30 kg/m² (6) (**Tabela 1**). A obesidade pode ser ainda classificada em graus I (IMC de 30 a 34,9 kg/m²), II (IMC de 35 a 39,9 kg/m²) e III (IMC igual ou superior a 40 kg/m²) (1, 6). No entanto, o IMC não fornece uma análise detalhada da composição corporal, como a distribuição da gordura, não leva em consideração a massa muscular, e não distingue quanto a sexo e etnia (6). Por isso, é fundamental que o diagnóstico da obesidade também leve em conta outros aspectos clínicos e exames complementares, como a medição da circunferência abdominal e a avaliação do percentual de gordura corporal (1, 6). O PCDT de sobrepeso e obesidade considera, ainda, que a medida da circunferência abdominal um marcador de risco cardiometabólico, sendo, portanto, uma medida essencial na avaliação clínica e estratificação de risco desses pacientes.

Tabela 1. Classificação da obesidade de acordo com IMC

IMC (KG/M2)	Classificação	Obesidade grau/classe	Risco de doença
<18,5	Magro ou baixo peso	0	Normal ou elevado
18,5-24,9	Normal ou eutrófico	0	Normal
25-29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	0	Pouco elevado
30-34,9	Obesidade	I	Elevado
35-39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥40,0	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal.

De acordo com a organização mundial da saúde (OMS), em 2022, uma em cada oito pessoas no mundo vivia com obesidade, totalizando cerca de 890 milhões de adultos com obesidade e 2,5 bilhões de adultos com sobrepeso (2). Estima-se que em 2035, haverá 2 bilhões de adultos, adolescentes e crianças com obesidade no mundo (4). No Brasil, os dados do VIGITEL (Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) indicam que, em 2019, a prevalência de sobrepeso era de 55,4%, com um aumento de 12,8% em relação a 2006 (7). Já a prevalência de obesidade no Brasil, em 2023, era de 24,3%, com um aumento de 12,5% em relação a 2006(3). Para 2030, estima-se que a prevalência de obesidade no país atinja 29,6%, enquanto a de sobrepeso será de 38,5% (7). Em 2021, registrou-se um total de 4.561 óbitos relacionados à obesidade representando um acréscimo de 44,9% em relação à 2019 (3).

4.2 Tratamento recomendado

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Sobrepeso e Obesidade em adultos, não há tratamentos farmacológicos recomendados para o tratamento da obesidade. Portanto, o tratamento é baseado em medidas não farmacológicas, como exercícios físicos, controle da alimentação, suporte psicológico e/ou Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS). O objetivo principal dessas intervenções é promover a redução do peso corporal e, consequentemente, diminuir os riscos à saúde associados ao sobrepeso e à obesidade. Uma perda de peso ponderal igual ou superior a 10% do peso inicial após 1 ano já é suficiente para melhorias significativas nos parâmetros cardiovasculares e metabólicos (6).

Além das medidas não farmacológicas, alguns pacientes podem ser indicados para tratamento cirúrgico, caso atendam a critérios específicos. A cirurgia bariátrica é indicada para (8):

- Indivíduos com $IMC \geq 50 \text{ kg/m}^2$;
- Indivíduos com $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$, com ou sem comorbidades, que não obtiveram sucesso com tratamentos clínicos por pelo menos dois anos;
- Indivíduos com $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ e com comorbidades (como risco cardiovascular elevado, diabetes mellitus, hipertensão, apneia do sono ou doenças articulares), que também não obtiveram sucesso com tratamentos clínicos por no mínimo dois anos.

No caso de jovens entre 16 e 18 anos, a cirurgia pode ser considerada se o escore-Z do IMC para a idade for superior a +4. Contudo, o procedimento cirúrgico só deve ser realizado após a consolidação das epífises de crescimento(8).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A semaglutida é um agonista do receptor de GLP-1, hormônio liberado do gene proglucagon nas células L do intestino delgado distal e do cólon em resposta à ingestão oral de nutrientes (9). Foi desenvolvida para o tratamento do diabetes por meio da estimulação da secreção de insulina e diminuindo a liberação de glucagon, resultando assim na diminuição da glicose no sangue. Contudo observou-se que este fármaco também resulta na perda de peso devido a sua capacidade de induzir saciedade ao retardar o esvaziamento gástrico, levando a uma diminuição da ingestão de calorias. Também atua no cérebro, diminuindo o apetite, estimulando os centros de saciedade indiretamente por meio das aferências neurais e diretamente ao atravessar a barreira hemato encefálica (10). É relevante destacar que existe outra formulação com indicação para o tratamento da obesidade (Poviztra®), apesar de a solicitação do demandante refere-se especificamente à apresentação comercializada como Wegovy® (**Quadro 1**). No contexto brasileiro, estão disponíveis outras tecnologias contendo o princípio ativo semaglutida (**Quadro 2**), indicadas para o manejo do diabetes mellitus tipo 2 com controle glicêmico inadequado, as quais, contudo, não contemplam a população-alvo desta avaliação.

Quadro 1. Ficha com descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Semaglutida
Nome comercial	Wegovy®
Similar	¹ Poviztra®
Apresentação	• Wegovy® 0,25 mg: cada sistema de aplicação preenchido contém 1,0 mg de semaglutida em 1,5 mL de solução injetável (0,68 mg/mL de semaglutida) e libera 4 doses de 0,25 mg de semaglutida. Cada embalagem contém 1 sistema de aplicação preenchido e 4 agulhas descartáveis NovoFine® Plus. • Wegovy® 0,5 mg: cada sistema de aplicação preenchido contém 2 mg de semaglutida em 1,5 mL de solução injetável (1,34 mg/mL de semaglutida) e libera 4 doses de 0,5 mg de semaglutida. Cada embalagem contém 1 sistema de aplicação preenchido e 4 agulhas descartáveis NovoFine® Plus. • Wegovy® 1 mg: cada sistema de aplicação preenchido contém 4 mg de semaglutida em 3,0 mL de solução injetável (1,34 mg/mL de semaglutida) e libera 4 doses de 1 mg de semaglutida. Cada embalagem contém 1 sistema de aplicação preenchido e 4 agulhas descartáveis NovoFine® Plus. • Wegovy® 1,7 mg: cada sistema de aplicação preenchido contém 6,8 mg de semaglutida em 3,0 mL de solução injetável (2,27 mg/mL de semaglutida) e libera 4 doses de 1,7 mg de semaglutida. Cada embalagem contém 1 sistema de aplicação preenchido e 4 agulhas descartáveis NovoFine® Plus. • Wegovy® 2,4 mg: cada sistema de aplicação preenchido contém 9,6 mg de semaglutida em 3,0 mL de solução injetável (3,2 mg/mL de semaglutida) e libera 4 doses de 2,4 mg de semaglutida. Cada embalagem contém 1 sistema de aplicação preenchido e 4 agulhas descartáveis NovoFine® Plus.
Detentor do registro	Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Fabricante	Novo Nordisk A/S
Indicação aprovada na Anvisa	Wegovy® é indicado como um adjuvante a uma dieta hipocalórica e exercício físico aumentado para controle de peso, incluindo perda e manutenção de peso, em adultos com Índice de Massa Corporal (IMC) inicial de: ≥ 30 kg/m ² (obesidade), ou ≥ 27 kg/m ² a < 30 kg/m ² (sobrepeso) na presença de pelo menos

	uma comorbidade relacionada ao peso, por exemplo, disglícemia (pré-diabetes ou diabetes mellitus tipo 2), hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono ou doença cardiovascular.
Indicação proposta	Para o tratamento da Obesidade grau II e III (IMC maior ou igual 35 kg/m ²), em pacientes sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular estabelecida (infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral prévios ou doença arterial periférica sintomática).
Posologia e Forma de Administração	<u>Obesidade:</u> • Adultos: ○ A dose de manutenção de Wegovy® uma vez por semana é alcançada começando com uma dose de 0,25 mg. Para reduzir a probabilidade de sintomas gastrointestinais, a dose deve ser aumentada ao longo de um período de 16 semanas para uma dose de manutenção de 2,4 mg uma vez por semana. Em caso de sintomas gastrointestinais significativos, considere adiar o aumento da dose até que os sintomas tenham melhorado. Doses semanais superiores a 2,4 mg não são recomendadas. • Adolescentes ○ Para adolescente com idade ≥ 12 anos, o mesmo cronograma de escalonamento de dose utilizado para adultos deve ser aplicado. A dose deve ser aumentada até 2,4 mg (dose de manutenção) ou até alcançar a dose máxima tolerada. Doses semanais superiores a 2,4 mg não são recomendadas. • Pacientes com diabetes tipo 2: ○ Pacientes com diabetes tipo 2 Ao iniciar Wegovy®, considere reduzir a dose de insulina ou de secretagogos de insulina (como sulfonilureias) administrados concomitantemente para reduzir o risco de hipoglicemia • Populações especiais ○ Pacientes idosos (≥ 65 anos de idade): não é necessário ajuste de dose com base na idade. A experiência terapêutica em pacientes ≥ 75 anos é limitada e a maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos não pode ser excluída. ○ Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave. A experiência com o uso de semaglutida em pacientes com insuficiência renal grave é limitada. A semaglutida não é recomendada para uso em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73m²) incluindo pacientes com doença renal em estágio terminal (vide “Propriedades Farmacocinéticas” no item “3. Características farmacológicas”). ○ Pacientes com insuficiência hepática: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. A experiência com o uso de semaglutida em pacientes com insuficiência hepática grave é limitada. A semaglutida não é recomendada para uso em pacientes com insuficiência hepática grave e deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (vide “Propriedades Farmacocinéticas” no item “3. Características farmacológicas”). ○ População pediátrica: não é necessário ajuste de dose para adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos. A segurança e eficácia de semaglutida em crianças com menos de 12 anos ainda não foram estabelecidas.
Patente	BR112013031268 (produto (macromolécula), vigência prevista até 08/06/2032); BR112013031268 (formulação e produto (macromolécula), vigência prevista até 17/10/2034) e BR112013031268 (produto (macromolécula), vigência prevista até 13/03/2040). Patentes vigentes “sub judice”: PI0607762 (produto; vigência prevista até 20/03/2026); BR112013014942 (formulação; vigência prevista até 16/12/2031) e BR112014023374 (formulação; vigência prevista até 15/03/2033). ²

¹ Processo Matriz: Wegovy®. ² para mais informações, consultar o Apêndice 1.

Fonte: Novo Nordisk, 2024 (11).

Contraindicações: Wegovy® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes de sua composição.

Cuidados e Precauções: Casos de aspiração pulmonar foram relatados em pacientes que fazem uso de agonistas do receptor GLP-1 durante anestesia geral ou sedação profunda. Portanto, o aumento do risco de conteúdo gástrico residual devido ao atraso no esvaziamento gástrico deve ser considerado antes de realizar procedimentos com anestesia geral ou sedação profunda. O uso de agonistas da GLP-1 está associado risco de potenciais desidratações (devido as reações adversas gastrointestinais) e pancreatite aguda (pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos desta condição). Pacientes diabéticos não devem utilizar como substituinte para insulina e não devem associar a outros produtos GLP-1. Estes pacientes também podem apresentar riscos de hipoglicemia e retinopatia diabética. Não deve ser utilizado durante a gravidez e amamentação. Não foram investigadas a segurança e eficácia para pacientes tratados com outros produtos para controle de peso, com diabetes tipo 1, com insuficiência renal grave, com insuficiência hepática grave, com insuficiência cardíaca congestiva classe IV. Há experiência limitada em pacientes: com idade igual ou superior a 75 anos, insuficiência hepática leve ou moderada, doença intestinal inflamatória e gastroparesia diabética.

Eventos adversos: as reações adversas foram identificadas em estudos clínicos em adultos e relatórios pós-comercialização. As frequências são baseadas em um conjunto de estudos de fase 3a. **Reação muito comum ($\geq 1/10$):** Cefaleia, vômito, diarreia, constipação, náusea, dor abdominal, fadiga; **Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$):** Hipoglicemia em pacientes com diabetes tipo 2, tontura, disgeusia, disestesia, retinopatia diabética em pacientes com diabetes tipo 2, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, dispepsia, eructação, flatulência, distensão abdominal, colelitíase, queda de cabelo, reação no local da injeção. **Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):** Hipotensão, hipotensão ortostática, aumento da frequência cardíaca, pancreatite aguda, atraso no esvaziamento gástrico, amilase aumentada, lipase aumentada. **Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$):** reação anafilática e angioedema. **Desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):** Obstrução intestinal.

Quadro 2. Lista de tecnologias com princípio ativo da Semaglutida comercializada no Brasil.

Nome comercial	Princípio ativo	Indicação	Apresentação
Ozempic®	Semaglutida	Indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlado, como adjuvante à dieta e exercício: - Em monoterapia, quando a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância ou contraindicações; - Em adição a outros medicamentos para o tratamento do diabetes.	- Solução injetável de semaglutida 1,34 mg/mL em sistema de aplicação preenchido (multidose e descartável): Cada sistema de aplicação contém 1,5 mL e libera doses de 0,25 mg e 0,5 mg. - Solução injetável de semaglutida 1,34 mg/mL em sistema de aplicação preenchido (multidose e descartável) com 6 agulhas descartáveis: Cada sistema de aplicação contém 1,5 mL e libera doses de 0,25 mg e 0,5 mg.
Rybelsus®	Semaglutida	Indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlado, para melhora do controle glicêmico, como adjuvante a dieta e exercício: - em monoterapia, quando a metformina é considerada inadequada devido a intolerância ou contraindicações; - em associação com outros medicamentos para o tratamento do diabetes.	- Rybelsus® 3 mg: comprimidos contendo 3 mg de semaglutida cada em embalagens com 30 comprimidos. - Rybelsus® 7 mg: comprimidos contendo 7 mg de semaglutida cada em embalagens com 30 comprimidos. - Rybelsus® 14 mg: comprimidos contendo 14 mg de semaglutida cada em embalagens com 30 comprimidos
¹ Extensior®	Semaglutida	Indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlado, como adjuvante à dieta e exercício: Em monoterapia, quando a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância ou contraindicações; Em adição a outros medicamentos para o tratamento do diabetes.¹	- Solução injetável de 1,34 mg/ml em sistema de aplicação preenchido com 6 agulhas descartáveis. Cada sistema de aplicação contém: 1,5 ml e libera doses de 0,25 mg e 0,5 mg - Solução injetável de 1,34 mg/ml em sistema de aplicação preenchido com 4 agulhas descartáveis. Cada sistema de aplicação contém: 3 ml e libera doses de 0,25 mg e 0,5 mg - Solução injetável de 1,34 mg/ml em sistema de aplicação preenchido com 4 agulhas descartáveis. Cada sistema de aplicação contém: 3 ml e libera doses de 1 mg.

¹ Processo matriz: Ozempic. Fonte : Elaboração própria.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3. 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)**
0,68 MG/ML SOL INJ SC CT 1 CAR VD TRANS X 1,5 ML + 1 SIST APLIC PLAS + 4 AGULHAS NOVOFINE PLUS (1,0 mg/1,5 mL)	R\$ 727,25	R\$ 761,42	-----
1,34 MG/ML SOL INJ SC CT 1 CAR VD TRANS X 1,5 ML + 1 SIST APLIC PLAS + 4 AGULHAS NOVOFINE PLUS (2,0 mg/1,5 mL)	R\$ 727,25	R\$ 761,42	R\$ 500,00
1,34 MG/ML SOL INJ SC CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS + 4 AGULHAS NOVOFINE PLUS (4,0 mg/3 mL)	R\$ 727,25	R\$ 761,42	R\$ 632,19
2,27 MG/ML SOL INJ SC CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS + 4 AGULHAS NOVOFINE PLUS (6,8 mg/3 mL)	R\$ 1.090,10	R\$ 1.140,53	-----
3,2 MG/ML SOL INJ SC CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS + 4 AGULHAS NOVOFINE PLUS (9,6 mg/3 mL)	R\$ 1.402,09	R\$ 1.466,96	R\$ 1.466,95

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 24 de março de 2025.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela Novo Nordisk, sobre eficácia, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário da semaglutida 2,4 mg para o tratamento de pacientes com obesidade grau II e III (IMC ≥ 35 kg/m²), sem diabetes, com idade a partir de 45 anos, e com doença cardiovascular estabelecida (infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral prévios ou doença arterial periférica sintomática).

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

A pergunta de pesquisa da evidência clínica foi formulada de forma explícita pelo demandante, seguindo o acrônimo PICOS, apresentado na **Tabela 2** abaixo.

Tabela 2. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos com obesidade não diabéticos e com doença cardiovascular estabelecida definida como a ocorrência prévia de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral ou presença de doença arterial periférica sintomática
Intervenção (tecnologia)	Semaglutida 2,4mg
Comparador	Placebo e/ou tratamento convencional (medidas de alteração de estilo de vida, tais como dieta e exercício físico)
Desfechos (Outcomes)	<u>Desfechos de eficácia:</u> - Redução do peso e/ou IMC - Frequência de eventos cardiovasculares adversos maiores – MACE 3P (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal) <u>Desfechos de segurança:</u> -Eventos adversos graves Qualidade de vida
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados de fase 2 ou 3 e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com ou sem metanálise

Fonte: Novo Nordisk, 2024 (11)

As buscas foram realizadas em 25 de setembro de 2024 no PubMed, EMBASE, The Cochrane Library e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Como critério de inclusão foram considerados artigos completos avaliando a eficácia e/ou segurança de semaglutida 2,4 mg para o tratamento de pacientes obesos, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos, e com doença cardiovascular estabelecida (infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral prévios ou doença arterial periférica sintomática). Não foram utilizados limites de idioma ou de período de publicação.

Os critérios de exclusão foram: estudos envolvendo subpopulações específicas ou estudos que incluíssem outras intervenções, bem como estudos em que o grupo comparador foi cirurgia bariátrica. O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores independentes, e um terceiro revisor foi consultado em caso de conflitos. As etapas de remoção de duplicatas, triagem por meio de leitura de títulos e resumos, e elegibilidade dos estudos por meio de leitura na íntegra dos artigos potencialmente relevantes, foram realizadas na plataforma Rayyan.

O demandante recuperou 1299 publicações nas bases de dados, sendo seis artigos incluídos na revisão sistemática - um ensaio clínico randomizado e cinco análises *post-hoc* deste ensaio clínico.

6.2 Busca por evidências realizada pelos pareceristas do Nats

Com o intuito de atualizar a busca e de certificar se algum estudo relevante não foi identificado pelo demandante, os pareceristas do Nats construíram a seguinte pergunta de pesquisa: “Semaglutida é eficaz e segura para o tratamento da obesidade grau II e III (IMC ≥ 35 kg/m²), em pacientes adultos não diabéticos, com doença cardiovascular estabelecida?”. Em uma busca preliminar realizada pelo Nats, identificou-se a ausência de estudos que avaliassem pacientes adultos não diabéticos com obesidade grau II ou III. Diante disso, optou-se por ampliar a pesquisa para incluir

estudos sobre o uso da semaglutida em pacientes obesos de forma geral. A pergunta PICOS foi estruturada conforme apresentado na **Tabela 3**.

Tabela 3. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study" [tipo de estudo]) elaborada pelo Nats.

População	Pacientes adultos com obesidade, não diabéticos, e com doença cardiovascular estabelecida*
Intervenção (tecnologia)	Semaglutida
Comparador	Placebo e/ou tratamento convencional (medidas de alteração de estilo de vida, tais como dieta e exercício físico) ou cirurgia bariátrica**
Desfechos (Outcomes)	<u>Desfechos de eficácia:</u> - Redução de eventos cardiovasculares adversos maiores – MACE (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal) - Redução do peso corporal e/ou IMC - Melhora do perfil lipídico - Melhora da pressão arterial <u>Desfechos de segurança:</u> - Eventos adversos graves - Descontinuação do tratamento por eventos adversos Qualidade de vida
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas

* Definida como a ocorrência prévia de infarto agudo do miocárdio, cirurgia de revascularização do miocárdio, angioplastia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico, ataque isquêmico transitório e insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40% (12).

** A elegibilidade para a cirurgia bariátrica no SUS é restrita a casos específicos: indivíduos com IMC $\geq 50 \text{ kg/m}^2$; indivíduos com IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, com ou sem comorbidades, que não obtiveram sucesso no tratamento clínico 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 $> 35 \text{ kg/m}^2$ e com comorbidades, como alto risco cardiovascular, diabetes mellitus e/ou hipertensão arterial sistêmica de difícil controle, apneia do sono ou doenças articulares degenerativas, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado por no mínimo dois anos, seguindo protocolos clínicos(8).

Fonte: Elaboração própria (2025).

O Nats realizou a busca em 07 de fevereiro de 2025, nas plataformas PubMed, Embase, Cochrane CENTRAL e LILACS. As estratégias de busca foram construídas utilizando-se termos controlados e não controlados relacionados à doença (obesidade), à intervenção (semaglutida), e aos desenhos de estudo, combinados por meio dos operadores booleanos OR e AND, sem aplicação de filtros (**Apêndice 2**). Adicionalmente, foi realizada a busca manual nas referências dos estudos incluídos.

Utilizando a plataforma Rayyan (13), foi realizada a remoção de duplicatas das publicações recuperadas das bases de dados e um revisor realizou a leitura de títulos e resumos na fase de triagem, a leitura na íntegra dos estudos potencialmente elegíveis, a extração das informações e a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos. Um segundo revisor conferiu os dados extraídos. Dúvidas ou discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor.

Os seguintes critérios de elegibilidade foram aplicados pelo Nats: ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que tenham avaliado a eficácia e/ou segurança da semaglutida em qualquer dose e apresentação no tratamento de pacientes adultos, obesos, não diabéticos, e com doença cardiovascular estabelecida.

Para definição de doença cardiovascular estabelecida, foi adotado o conceito descrito no PCDT de Diabetes Mellito tipo 2: ocorrência prévia de infarto agudo do miocárdio, cirurgia de revascularização do miocárdio, angioplastia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico, ataque isquêmico transitório e insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40% (12).

Como comparadores, foram considerados placebo e/ou tratamento convencional, que inclui medidas de alteração de estilo de vida, tais como dieta e exercício físico, ou cirurgia bariátrica. Quando o comparador foi cirurgia bariátrica, foi avaliado se o IMC dos pacientes atendia aos critérios de elegibilidade para realizar este procedimento no âmbito do SUS: $\text{IMC} \geq 50 \text{ kg/m}^2$; $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$, com ou sem comorbidades, que não obtiveram sucesso no tratamento clínico realizado por no mínimo dois anos, e que tenham seguido protocolos clínicos; e indivíduos com $\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$ e com comorbidades, como alto risco cardiovascular, diabetes mellitus e/ou hipertensão arterial sistêmica de difícil controle, apneia do sono ou doenças articulares degenerativas, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado por no mínimo dois anos, seguindo protocolos clínicos (8).

O fluxograma, baseado no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), 2020(14), mostra o processo de seleção dos estudos pelo Nats (**Figura 1**). Ao todo, foram recuperados 945 registros após remoção das duplicatas, dos quais 859 foram excluídos na etapa de triagem e 85 na avaliação na íntegra. Nenhum estudo foi recuperado por meio de busca manual. Desta forma, apenas um ensaio clínico randomizado foi incluído, comparando o uso da semaglutida ao placebo. Não foram encontrados estudos comparados a tratamentos não farmacológicos ou à cirurgia bariátrica. 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**.

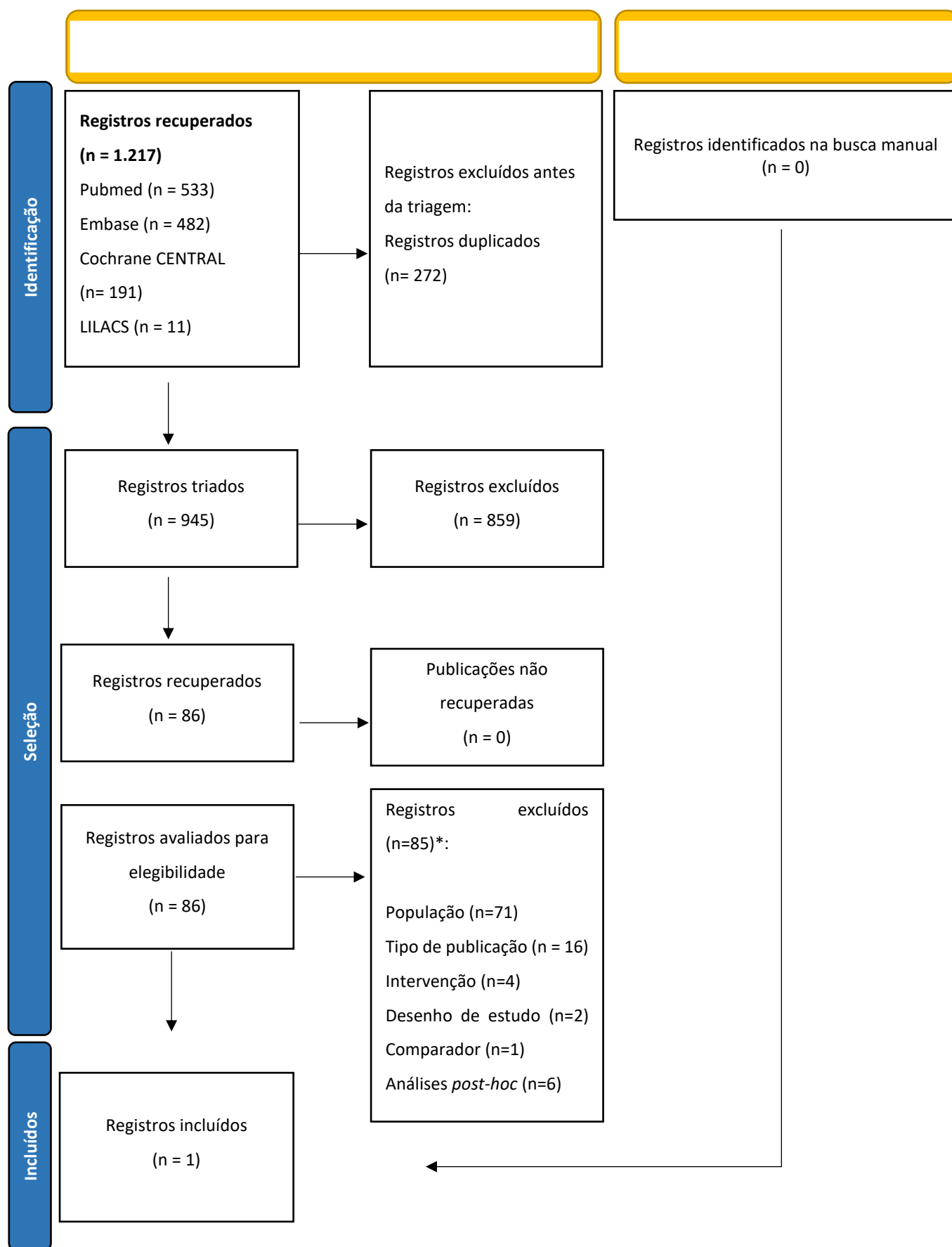


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos conduzido pelo Nats

Nota: *O número de registros excluídos excede 85 pelo fato de alguns artigos terem sido excluídos por mais de um motivo.
Fonte: Elaboração própria (2025).

O ECR SELECT foi o único estudo incluído neste relatório. Durante a seleção dos estudos, identificou-se 6 publicações *post-hoc* do estudo SELECT, com análises de subgrupo específicos. Apesar destes não comporem a evidência principal do relatório, foram descritos no tópico “Evidência complementar”

6.2.1 Caracterização do estudo incluído

Ensaio clínico randomizado

Para responder à pergunta de pesquisa deste relatório foi incluído o estudo SELECT, publicado em 2023 (15), um ensaio clínico multicêntrico, conduzido em 804 instituições em 41 países, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. O estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da semaglutida 2,4 mg, administrada uma vez por semana, na redução do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores em adultos com idade ≥ 45 anos, com sobrepeso ou obesidade ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) e doença cardiovascular estabelecida, porém sem diagnóstico de diabetes mellitus. Neste estudo, a doença cardiovascular estabelecida foi definida como histórico de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE) ou doença arterial periférica sintomática. O estudo foi financiado pela indústria farmacêutica Novo Nordisk e o tempo médio de acompanhamento foi de $39,8 \pm 9,4$ meses. Além do desfecho primário de eficácia (redução do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores – MACE), também foram avaliados os desfechos de mudança do peso corporal, melhora do perfil lipídico e da pressão arterial, os desfechos de segurança eventos adversos graves e descontinuação do tratamento por eventos adversos, e o desfecho de qualidade de vida. Os principais dados sociodemográficos, antropométricos e clínicos da população incluída neste estudo, são apresentados na **tabela 4**.

Tabela 4. Características da população incluída no estudo SELECT

Estudo	Terapias comparadas	n amostral	Idade (anos), média $\pm$ DP	Homens n (%)	IMC, média $\pm$ DP	Apenas IAM prévio (%)	Apenas AVE prévio (%)	Apenas doença arterial periférica	Dois ou mais critérios de inclusão para DCV estabelecida (%)	Outros critérios de inclusão
SELECT	Semaglutida	8803	61,6 $\pm$ 8,9	6355 (72,2)	33,3 $\pm$ 5,0	67,7	17,9	4,3	8,2	1.9
	Placebo	8801	61,6 $\pm$ 8,8	6377 (72,5)	33,4 $\pm$ 5,0	67,5	17,7	4,6	8,2	2.1

Legenda: DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; IAM: infarto agudo do miocárdio; AVE: acidente vascular encefálico; DCV: doença cardiovascular.

Fonte: Adaptado de Lincoff et al., 2023(16).

6.2.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

Como efeitos desejáveis foram considerados os desfechos primários e os principais desfechos secundários de eficácia reportados no estudo: redução de eventos cardiovasculares maiores – MACE, redução do peso corporal, melhora do perfil lipídico e da pressão arterial. Ainda, foi considerado o desfecho humanístico de qualidade de vida, avaliado por meio das escalas EQ-5D-5L e EQ-5D-VAS.

6.2.2.1 Redução de eventos cardiovasculares adversos maiores – MACE

O desfecho composto MACE, que inclui morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, foi avaliado no estudo SELECT (16). Entre os 8803 pacientes randomizados para receber semaglutida 2,4 mg, 569 (6,5%) atingiram este desfecho, em comparação com 701 de 8.801 pacientes (8,0%) no grupo placebo. Essa diferença foi estatisticamente significativa, com um *hazard ratio* (HR) de 0,80 [IC 95% 0,72 a 0,90]; $p = 0,046$, indicando uma redução de 20% na ocorrência de eventos cardiovasculares adversos maiores entre os pacientes tratados com semaglutida.

Neste estudo, os componentes individuais do desfecho MACE também foram analisados separadamente. A morte por causas cardiovasculares ocorreu em 2,5% dos pacientes tratados com semaglutida, em comparação com 3,0% no grupo placebo (HR = 0,85 [IC 95% 0,71 a 1,01]; $p = 0,07$). O infarto agudo do miocárdio não fatal foi mais frequente no grupo placebo (3,7% versus 2,7%; HR = 0,72 [IC 95% 0,61 a 0,85]), assim como o acidente vascular cerebral não fatal (1,9% versus 1,7%; HR = 0,93 [IC 95% 0,74 a 1,15]).

Na análise de subgrupos para este desfecho, os resultados foram estatisticamente favoráveis à semaglutida apenas nos subgrupos com IMC < 30 kg/m² (HR = 0,74 [IC 95% 0,60 a 0,91]) e IMC ≥ 30 a < 35 kg/m² (HR = 0,76 [IC 95% 0,64 a 0,91]). Já nos subgrupos com IMC ≥ 35 a < 40 kg/m², IMC ≥ 40 a < 45 kg/m² e IMC ≥ 45 kg/m², não houve diferença estatisticamente significativa entre semaglutida e placebo: HR = 0,93 [IC 95% 0,74 a 1,18]; HR = 0,83 [IC 95% 0,55 a 1,26]; HR = 0,92 [IC 95% 0,51 a 1,65], respectivamente.

6.2.2.2 Redução no peso corporal

Após 104 semanas de acompanhamento, os pacientes tratados com semaglutida apresentaram uma redução média de $9,39 \pm 0,09\%$ no peso corporal, em comparação com uma redução de $0,88 \pm 0,08\%$ no grupo placebo, resultando em uma diferença de -8,51% [IC 95% -8,75 a -8,27] (16).

6.2.2.3 Melhora do perfil lipídico

Todos os parâmetros do perfil lipídico apresentaram uma melhora mais significativa nos pacientes tratados com semaglutida em comparação com aqueles que receberam placebo, após 104 semanas de acompanhamento. As diferenças entre os grupos foram: -2,77% [IC 95% -3,37 a -2,16] para o colesterol total; 4,24% [IC 95% 3,70 a 4,79] para o HDL-

colesterol; -2,18% [IC 95% -3,22 a -1,12] para o LDL-colesterol; e -15,64% [IC 95% -16,68 a -14,58] para os triglicerídeos (16).

6.2.2.4 Melhora da pressão arterial

No grupo tratado com semaglutida, observou-se uma redução de $3,82 \pm 0,16$ mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) e de $1,02 \pm 0,10$ mmHg na pressão arterial diastólica (PAD) (16). No grupo placebo, as reduções foram menores, sendo de $0,51 \pm 0,16$ mmHg para a PAS e $0,47 \pm 0,10$ mmHg para a PAD. A diferença na redução da PAS entre os grupos foi de -3,31 mmHg [IC 95% -3,75 a -2,88], enquanto para a PAD, a diferença foi de -0,55 mmHg [IC 95% -0,83 a -0,27] (16).

6.2.2.5 Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada no estudo SELECT (16) por meio das escalas EuroQol 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L) e EuroQol 5-Dimension Visual Analogue Scale (EQ-5D-VAS). Após 104 semanas de acompanhamento, os pacientes tratados com semaglutida apresentaram um score de $0,01 \pm 0,00$ na escala EQ-5D-5L, enquanto os do grupo placebo tiveram um score de $-0,01 \pm 0,00$, resultando em uma diferença de 0,01 entre os grupos [IC 95%: 0,01 a 0,02]. Da mesma forma, na escala EQ-5D-VAS, o score médio foi de $2,52 \pm 0,16$ no grupo semaglutida e $0,92 \pm 0,16$ no grupo placebo, com uma diferença de 1,60 [IC 95%: 1,16 a 2,04]. Esses resultados indicam que os pacientes tratados com semaglutida relataram uma melhor percepção da qualidade de vida em comparação com aqueles que receberam placebo.

6.2.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os efeitos indesejáveis foram avaliados por meio dos desfechos de segurança, incluindo a ocorrência de eventos adversos graves e a descontinuação do tratamento devido a eventos adversos.

6.2.3.1 Eventos adversos graves

No estudo SELECT (16), eventos adversos (EA) graves foram relatados em 2941 pacientes (33,4%) do grupo semaglutida e em 3204 pacientes (36,4%) do grupo placebo, com uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,001$). Os principais eventos adversos observados incluíram desordens cardiovasculares (11,5% versus 13,5%), infecções (11,5% versus 13,5%) e desordens do sistema nervoso (7,1% versus 8,4%).

6.2.3.2 Descontinuação do tratamento por eventos adversos

A descontinuação permanente do tratamento devido a eventos adversos ocorreu em 1461 pacientes (16,6%) do grupo semaglutida, em comparação com 718 pacientes (8,2%) do grupo placebo, com uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,001$) (16). As principais causas de descontinuação foram desordens gastrointestinais (10% versus 2%), desordens do sistema nervoso (1,4% versus 1,0%) e desordens do metabolismo e nutrição (1,2% versus 0,3%)(16).

6.2.4 Avaliação da qualidade dos estudos

Para avaliar o risco de viés do ensaio clínico randomizado incluído na revisão sistemática, foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (Rob.2) da colaboração Cochrane (17). Os desfechos primários, bem como os principais desfechos secundários foram avaliados: desfecho cardiovascular composto – MACE, redução percentual média do peso corporal, eventos adversos graves, descontinuação do tratamento devido a eventos adversos e qualidade de vida, avaliada pelo EQ-5D-5L e EQ-5D-VAS. O estudo SELECT (16) apresentou baixo risco de viés para todos os desfechos analisados (**Figura 2**).

Figura 2. Avaliação do risco de viés (RoB 2) do ensaio clínico randomizado, segundo desfechos avaliados.

Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Viés global
MACE (eventos cardiovasculares adversos maiores)	●	●	●	●	●	●
Redução percentual média do peso corporal	●	●	●	●	●	●
Eventos adversos graves	●	●	●	●	●	●
Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos	●	●	●	●	●	●
EQ-5D-5L	●	●	●	●	●	●
EQ-5D-VAS	●	●	●	●	●	●

Legenda: Risco de viés: Baixo risco ● Algumas preocupações ● Alto risco ●
D1: domínio relativo a vieses do processo de randomização; D2: domínio relativo a vieses de desvios da intervenção; D3: domínio relativo a vieses de dados incompletos; D4: domínio relativo a vieses de mensuração do desfecho; D5: domínio relativo a vieses de reporte de resultado.
Fonte: Elaboração própria (2025).

6.2.5 Certeza geral das evidências (GRADE)

A avaliação da certeza global do conjunto de evidências foi realizada utilizando a abordagem GRADE (18) e aplicada aos desfechos primários e principais desfechos secundários reportados no estudo SELECT (**Quadro 4**).

Para todos os desfechos, a certeza da evidência foi classificada como moderada, devido ao rebaixamento por evidência indireta. Os dados do estudo SELECT (16) referem-se a pacientes com um IMC médio de 33,3 kg/m²,

caracterizando obesidade grau I. No entanto, a indicação da tecnologia é para o tratamento de indivíduos com obesidade grau II e III (IMC > 35 kg/m²).

Quadro 4. Avaliação da certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o Nats

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Confiança
Nº estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Semaglutida n/N	Placebo n/N		
MACE - eventos cardiovasculares adversos maiores										
1	ECR	Não grave	Não grave	Grave ^a	Não grave	Nenhuma	569/8803 (6,5%)	701/8801 (8,0%)	HR = 0,80 [IC 95% 0,72 a 0,90]	⊕⊕⊕○ Moderada
Redução percentual média do peso corporal										
1	ECR	Não grave	Não grave	Grave ^a	Não grave	Nenhuma	Semaglutida: - 9,39 ± 0,09% Placebo: - 0,88 ± 0,08% Diferença estimada: -8,51% [IC 95% -8,75 a -8,27]		⊕⊕⊕○ Moderada	
Eventos adversos graves										
1	ECR	Não grave	Não grave	Grave ^a	Não grave	Nenhuma	2941/8803 (33,4%)	3204/8801 (36,4%)	RR = 0,92 [IC 95% 0,88 a 0,96]*	⊕⊕⊕○ Moderada
Descontinuação do tratamento por eventos adversos										
1	ECR	Não grave	Não grave	Grave ^a	Não grave	Nenhuma	1461/8803 (16,6%)	718/8801 (8,2%)	RR = 2,03 [IC 95% 1,87 a 2,21]*	⊕⊕⊕○ Moderada
Qualidade de vida (Mudança média no score EQ-5D-5L)										
1	ECR	Não grave	Não grave	Grave ^a	Não grave	Nenhuma	Semaglutida: 0,01 ± 0,00 Placebo: -0,01 ± 0,00 Diferença estimada: 0,01 [IC 95% 0,01 a 0,02]		⊕⊕⊕○ Moderada	
Qualidade de vida (Mudança média no score EQ-5D-VAS)										
1	ECR	Não Grave	Não grave	Grave ^a	Não grave	Nenhuma	Semaglutida: 2,52 ± 0,16 Placebo: 0,92 ± 0,16 Diferença estimada: 1,60 [IC 95% 1,16 a 2,04]		⊕⊕⊕○ Moderada	

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado, HR: hazard ratio, IC: intervalo de confiança, OR: odds ratio, PLA: placebo, RR: risco relativo.

a: dados extraídos de população com valor médio de IMC de 33,3 kg/m², o que caracteriza obesidade grau 1.

*Os valores de RR/OR apresentados foram calculados, uma vez que não foram reportados no estudo.

Fonte: Elaboração própria (2025).

6.3 Evidência complementar

De forma complementar, durante o processo de condução da revisão sistemática, foram identificados artigos que consistem em análises *post-hoc* do estudo SELECT. Embora tenham sido excluídos da análise, eles são descritos neste tópico por apresentarem desfechos de eficácia e segurança em subgrupos específicos. No **Quadro 5** são apresentadas as principais características dos artigos incluídos como evidência complementar.

Quadro 5. Características dos artigos com análises *post-hoc* do estudo SELECT

Autor, ano	Objetivo	Principais desfechos avaliados
Colhoun et al., 2024 (19)	Avaliar o efeito da semaglutida em desfechos renais	- Desfecho renal composto: morte por doença renal, início de terapia renal substitutiva (diálise ou transplante), desenvolvimento persistente de taxa de filtração glomerular (TFG) < 15 ml/min/1,73 m², redução ≥50% na TFG em relação ao valor basal ou início de macroalbuminúria persistente) - Declínio da taxa de filtração glomerular
Deanfield et al., 2024 (15)	Avaliar os efeitos da semaglutida nos desfechos cardiovasculares de pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica e insuficiência cardíaca	- Redução de eventos cardiovasculares adversos maiores – MACE - Eventos adversos graves - Descontinuação do tratamento por eventos adversos
Kahn et al., 2024 (20)	Avaliar se a terapia com semaglutida aumenta a regressão dos valores glicêmicos à normoglicemia e reduz o risco de progressão para diabetes mellitus	- Redução do risco de desenvolvimento de diabetes mellitus - Mudança do peso corporal
Lingvay et al., 2014 (21)	Avaliar a influência dos níveis basais e das variações na HbA1c na redução do risco cardiovascular com semaglutida	- Redução de eventos cardiovasculares adversos maiores – MACE
Ryan et al., 2024 (22)	Avaliar o efeito da semaglutida na redução do peso e das medidas antropométricas, bem como seu perfil de segurança, estratificando os resultados de acordo com o IMC basal	- Mudança do peso corporal e IMC - Eventos adversos graves - Descontinuação do tratamento por eventos adversos
Scirica et al., 2024 (23)	Avaliar o efeito da semaglutida nas taxas de mortalidade por qualquer causa, mortalidade cardiovascular e não cardiovascular, incluindo morte por COVID-19	- Mortalidade cardiovascular (um dos parâmetros do desfecho composto MACE) - Mortalidade não cardiovascular

Fonte: Elaboração própria (2025).

6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

6.3.1.1 Redução de eventos cardiovasculares adversos maiores – MACE

No estudo de Deanfield et al. 2024 (15), foi realizada uma análise *post-hoc* do estudo SELECT para avaliar os efeitos da semaglutida nos desfechos cardiovasculares de pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica e insuficiência cardíaca (IC). O estudo também investigou se esses efeitos variavam conforme a classificação da IC, considerando fração de ejeção preservada (ICFEp) ou reduzida (ICFER). A semaglutida demonstrou superioridade em relação ao placebo na

redução da ocorrência de eventos cardiovasculares adversos maiores em pacientes com IC (HR = 0,72 [IC 95% 0,60 a 0,87]). Essa superioridade foi mantida tanto entre os pacientes com ICFeR (HR = 0,65 [IC 95% 0,49 a 0,87]) quanto entre aqueles com ICFeP (HR = 0,69 [IC 95% 0,51 a 0,91]). Além disso, a semaglutida também reduziu o risco de MACE em pacientes sem histórico de IC (HR = 0,84 [IC 95% 0,74 a 0,97]). Dessa forma, os resultados indicam que a semaglutida foi estatisticamente superior ao placebo na redução do desfecho cardiovascular composto, independentemente da presença de IC ou de seu subtipo.

O estudo de Lingvay et al. (21) teve como objetivo avaliar se a redução do risco cardiovascular observada em pacientes tratados com semaglutida varia de acordo com os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) no *baseline* ou com as mudanças na HbA1c, quando comparada a semana 20 em relação ao *baseline*. A semaglutida mostrou-se superior ao placebo na redução do desfecho cardiovascular composto, sem diferenças significativas entre os subgrupos de HbA1c no *baseline* (HR = 0,82 [IC 95% 0,68 a 1,00] para o subgrupo com menor HbA1c; HR = 0,77 [IC 95% 0,64 a 0,93] para o subgrupo intermediário; e HR = 0,81 [IC 95% 0,67 a 0,98] para o subgrupo com níveis mais elevados de HbA1c). Esses resultados indicam que os benefícios da semaglutida são independentes dos níveis iniciais de HbA1c, abrangendo inclusive pacientes normoglicêmicos. Além disso, não houve variação no efeito da semaglutida em relação ao placebo quando os pacientes foram estratificados de acordo com mudanças na HbA1c (melhora, estabilidade ou piora ao longo do tempo).

No estudo de Scirica et al. (23), foi realizada uma análise secundária do estudo SELECT para avaliar o efeito da semaglutida na redução da mortalidade, incluindo morte cardiovascular, não cardiovascular e por qualquer causa, incluindo morte relacionada à COVID-19. Os pacientes tratados com semaglutida apresentaram menores taxas de mortalidade em comparação com o grupo placebo. O HR para morte por causas cardiovasculares foi de 0,85 [IC 95% 0,71 a 1,01]; $p = 0,07$, enquanto para mortes não cardiovasculares, o HR de 0,77 [IC 95% 0,62 a 0,95]; $p = 0,02$. A principal causa de morte cardiovascular foi morte cardíaca súbita, com 98 casos no grupo semaglutida versus 109 no grupo placebo (HR = 0,89 [IC 95% 0,68 a 1,17]; $p = 0,42$).

6.3.1.2 Redução no peso corporal e IMC

O estudo de Ryan et al. (22) é uma análise secundária do estudo SELECT que avaliou o efeito da semaglutida na redução do peso e medidas antropométricas, estratificando os pacientes conforme o valor basal de índice de massa corporal (IMC). Os resultados mostraram que o tratamento com semaglutida levou a uma perda de peso sustentada ao longo das 208 semanas do estudo, com uma redução média de 10,2% no peso corporal dos pacientes tratados com semaglutida, comparada a 1,5% no grupo placebo (diferença -8,7% [IC 95% -9,42 a -7,88]; $p < 0,0001$). A circunferência abdominal também foi reduzida, com uma média de 7,7 cm no grupo semaglutida versus 1,3 cm no grupo placebo (diferença de -6,4 cm [IC 95% -7,18 a -5,61]; $p < 0,0001$). Além disso, na semana 104 de acompanhamento, 52,4% dos pacientes tratados com semaglutida, em comparação com 15,7% dos que receberam placebo, alcançaram uma mudança de categoria de IMC. Nesse mesmo período, 12% dos pacientes do grupo semaglutida atingiram um IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$, em

comparação com 1,2% no grupo placebo. A proporção de pacientes com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) também apresentou redução significativa, com uma queda de 27,7% no grupo semaglutida versus 4% no grupo placebo.

O estudo de Kahn et al. (20) teve como objetivo avaliar os efeitos da semaglutida no controle glicêmico e na prevenção do desenvolvimento de diabetes mellitus. Na semana 65 de acompanhamento, os pacientes tratados com semaglutida apresentaram uma maior taxa de perda de peso, com uma diferença entre os grupos de -8,89% [IC 95% -9,12 a -8,66]; $p < 0,0001$. Além disso, 90,1% dos pacientes do grupo semaglutida tiveram redução de peso, em comparação com 55% dos pacientes do grupo placebo (OR = 7,50 [IC 95% 6,82 a 8,25]; $p < 0,0001$).

6.3.1.3 Redução do risco de desenvolvimento de diabetes mellitus

No estudo de Kahn et al. (20), um menor número de pacientes tratados com semaglutida desenvolveu diabetes mellitus durante o período de acompanhamento, definido como hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$. Na semana 156, apenas 1,3% dos pacientes do grupo semaglutida desenvolveram diabetes, em comparação com 5,5% no grupo placebo (HR = 0,27 [IC 95%: 0,24–0,31]; $p < 0,0001$). Além disso, foi estimado que, para prevenir um caso de diabetes mellitus, é necessário tratar 18,5 pacientes, quando considerado um período de 156 semanas.

6.3.1.4 Desfecho renal composto

No estudo de Colhoun et al. (19), foi avaliado o efeito do tratamento com semaglutida em desfechos renais a longo prazo. O desfecho composto incluiu morte por doença renal, início de terapia renal substitutiva (diálise ou transplante), desenvolvimento persistente de taxa de filtração glomerular (TFG) $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, redução $\geq 50\%$ na TFG em relação ao valor basal ou início de macroalbuminúria persistente. Após um acompanhamento mediano de 182 semanas, os pacientes tratados com semaglutida apresentaram uma menor incidência desse desfecho composto em comparação com o grupo placebo (1,8% versus 2,2%), com um hazard ratio (HR) de 0,78 [IC 95%: 0,63–0,96]; $p = 0,02$, indicando uma redução de 22% no risco do desfecho renal primário. Além disso, o declínio da TFG foi menor no grupo tratado com semaglutida ($-0,86 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) em comparação com o grupo placebo ($-1,61 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), resultando em um benefício líquido de $0,75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [IC 95%: 0,43–1,06]; $p < 0,001$.

6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.3.2.1 Eventos adversos graves

Na análise secundária do estudo SELECT, conduzida por Deanfield et al. (15), EA graves foram menos frequentes em pacientes tratados com semaglutida em comparação com aqueles que receberam placebo, independentemente da

presença de insuficiência cardíaca (IC) ou de seu subtipo. Assim como na análise geral, as desordens cardíacas foram os eventos adversos graves mais frequentes nesse subgrupo.

No estudo de Ryan et al. (22), a ocorrência de EA graves foi analisada de acordo com o índice de massa corporal (IMC) basal dos pacientes. Em todas as categorias de IMC ($< 30 \text{ kg/m}^2$; $30 \text{ a } < 35 \text{ kg/m}^2$; $35 \text{ a } < 40 \text{ kg/m}^2$ e $\geq 40 \text{ kg/m}^2$), a incidência de EA graves foi menor no grupo tratado com semaglutida em comparação ao grupo placebo. Além disso, não foram observadas diferenças significativas na ocorrência de eventos adversos graves hepatobiliares e gastrointestinais entre os grupos, independentemente da categoria de IMC.

6.3.2.2 Descontinuação do tratamento por eventos adversos

Deanfield et al. estratificaram os dados de descontinuação do tratamento com semaglutida considerando a presença ou ausência de insuficiência cardíaca (IC) (15). A principal causa de interrupção foi a ocorrência de desordens gastrointestinais, com taxas de 14,7% no grupo semaglutida versus 9,0% no grupo placebo entre pacientes com IC, e de 17,2% versus 7,9% entre aqueles sem IC. Além disso, a taxa de descontinuação foi maior em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) [17,4%] do que naqueles com fração de ejeção preservada (ICFEp) [12,7%].

Na análise conduzida por Ryan et al. (22), que estratificou os dados conforme o valor basal de IMC, observou-se que pacientes com menor IMC apresentaram taxas mais elevadas de descontinuação do tratamento com semaglutida.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em todos os desfechos de eficácia, a semaglutida 2,4 mg mostrou superioridade estatisticamente significativa em relação ao placebo, comprovando sua eficácia na redução de eventos cardiovasculares adversos maiores e na perda de peso. Além disso, demonstrou melhora significativa na qualidade de vida autorrelatada, conforme avaliado pelas escalas EQ-5D-5L e EQ-5D-VAS. A certeza das evidências foi classificada como moderada.

Pacientes tratados com semaglutida apresentaram menos eventos adversos graves do que aqueles que receberam placebo, com destaque para a ocorrência de desordens cardíacas, sendo a diferença entre os grupos estatisticamente significativa. O único desfecho em que a semaglutida mostrou desempenho inferior ao placebo foi a taxa de descontinuação devido a eventos adversos, com maior interrupção do tratamento no grupo semaglutida, principalmente por desordens gastrointestinais. Novamente, a certeza dessas evidências foi classificada como moderada.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

No **Quadro 6** são apresentadas as principais características da avaliação econômica realizada pelo demandante e a avaliação crítica conduzida pelos pareceristas do NATS, conforme as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (24).

Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Semaglutida 2,4 mg associada às medidas usuais de estilo de vida versus medidas de estilo de vida	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com obesidade com histórico de doença cardiovascular estabelecida (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou doença arterial periférica sintomática), sem diabetes e com idade a partir de 45 anos.	Parcialmente adequado. Considerando que a definição de doença cardiovascular estabelecida, conforme PCDT de DM2 (12), consiste em: ocorrência prévia de infarto agudo do miocárdio, cirurgia de revascularização do miocárdio, angioplastia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico, ataque isquêmico transitório e insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ)	Adequado. Porém foi incluído anos de vida ganho como desfecho.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	Toda a vida (por até 40 anos)	Adequado.
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Os valores de utilidade foram baseados em diferentes estudos. O demandante descreveu a análise e estimativa de valores de utilidade para cada estado de saúde considerado.	Adequado.
Medidas da efetividade	Estudo Select	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos dos medicamentos e procedimentos referentes aos eventos cardiovasculares	Parcialmente adequado. Os custos obtidos via SIGTAP foram multiplicados por 2,8. A análise foi refeita considerando o valor do SIGTAP, incluindo esta análise multiplicando por 2,8 na análise de sensibilidade. Ainda, conforme relatório do demandante e nas informações disponibilizadas na planilha da AVE, entende-se que os pacientes receberiam semaglutida por apenas dois anos, alinhado com a recomendação feita pelo NICE (25). Entretanto em bula, não consta este limite de tempo de uso, e há estudos com maior tempo de seguimento de uso. Assim, os resultados

		finais podem estar subestimados (maiores detalhes são apresentados na sequência).
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 determinística e probabilística	Adequado

Com base no estudo SELECT (16), o demandante desenvolveu uma análise de custo-utilidade na perspectiva do SUS comparando a intervenção semaglutida 2,4 mg associada às medidas usuais de estilo de vida versus apenas medidas de estilo de vida. A população proposta foi pacientes com obesidade, com histórico de doença cardiovascular estabelecida, sem diabetes e com idade a partir de 45 anos, diferindo um pouco da população proposta no relatório (pacientes com obesidade grau II e III ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular estabelecida). Entretanto, acredita-se que não foi considerada essa restrição de grau II e III aqui, devido aos estudos identificados na síntese de evidências.

O modelo de Markov foi constituído por oito estados de saúde, sendo estes, “Estável”, “infarto”, “AVC”, “insuficiência cardíaca”, “hospitalização”, “revascularização”, “terapia renal substitutiva” e “morte” conforme ilustrado na **Figura 3**. Em ciclos anuais, e com horizonte temporal por toda a vida (*lifetime*; até 40 anos), os pacientes podem continuar no mesmo estado ou transitar para outro. A volta ao estado inicial “estável” só é permitida a partir da “hospitalização”, e os pacientes não podem ficar hospitalizados por mais de um ciclo. Além disso, a morte pode acontecer a qualquer momento, independentemente do estado de saúde, sendo um estado absorvente.

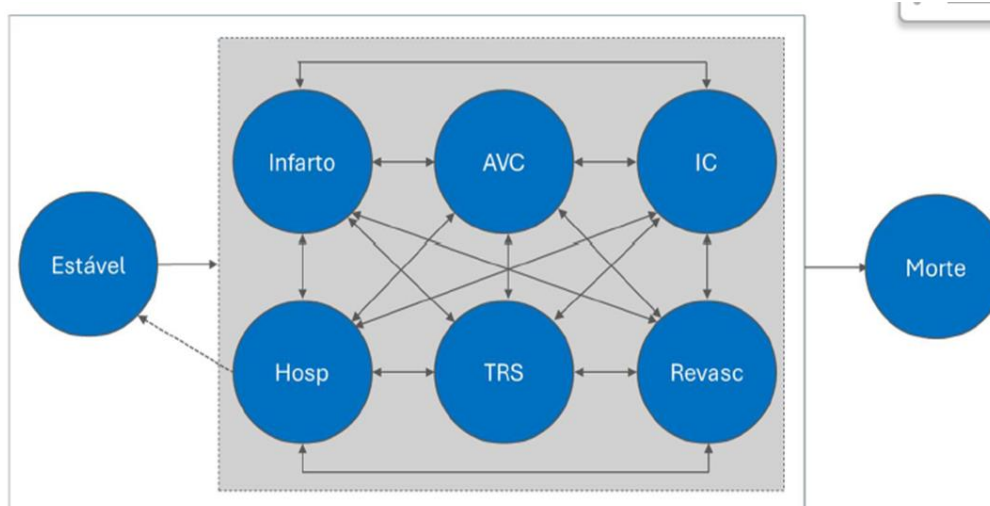


Figura 3. Representação esquemática do modelo.

Fonte: Figura 24 do material do demandante

As probabilidades de transição entre os estados foram definidas conforme dados obtidos do estudo SELECT (16) enquanto a probabilidade de morte foi estabelecida conforme o maior valor de mortalidade identificada, isto é, ou do estudo SELECT (16), ou conforme a mortalidade específica por idade de acordo com o IBGE. A **Figura 4** e **Figura 5** a seguir apresenta os valores de probabilidade adotados pelo demandante.

Estados	Estável	Infarto	AVC	IC	Revasc	TRS	Hosp	Morte**
Estável	*	0,80%	0,53%	1,02%	1,61%	0,53%	0,70%	1,28%
Infarto	0,00%	*	0,53%	1,02%	1,61%	0,53%	0,70%	1,28%
AVC	0,00%	0,80%	*	1,02%	1,61%	0,53%	0,70%	1,28%
IC	0,00%	0,80%	0,53%	*	1,61%	0,53%	0,70%	1,28%
Revasc	0,00%	0,80%	0,53%	1,02%	*	0,53%	0,70%	1,28%
TRS	0,00%	0,80%	0,53%	1,02%	1,61%	*	0,70%	1,28%
Hosp	*	0,80%	0,53%	1,02%	1,61%	0,53%	0,00%	1,28%
Morte	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%

Figura 4. Matriz de transição do modelo de Markov para semaglutida conforme o demandante

Fonte: Quadro 5 do material do demandante

Estados	Estável	Infarto	AVC	IC	Revasc	TRS	Hosp	Morte**
Estável	*	1,10%	0,56%	1,23%	2,06%	0,68%	0,84%	1,56%
Infarto	0,00%	*	0,56%	1,23%	2,06%	0,68%	0,84%	1,56%
AVC	0,00%	1,10%	*	1,23%	2,06%	0,68%	0,84%	1,56%
IC	0,00%	1,10%	0,56%	*	2,06%	0,68%	0,84%	1,56%
Revasc	0,00%	1,10%	0,56%	1,23%	*	0,68%	0,84%	1,56%
TRS	0,00%	1,10%	0,56%	1,23%	2,06%	*	0,84%	1,56%
Hosp	*	1,10%	0,56%	1,23%	2,06%	0,68%	0,00%	1,56%
Morte	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%

(*) Calculada a cada ciclo por diferença de acordo com o valor de mortalidade empregado. (**) A cada ciclo, é comparada com a mortalidade específica por idade do IBGE, sendo empregado o menor valor entre as duas. AVC, acidente vascular cerebral; Hosp, hospitalização; IC, insuficiência cardíaca; Infarto, infarto do miocárdio; Revasc, cirurgia de revascularização miocárdica; TRS, terapia renal substitutiva.

Figura 5. Matriz de transição do modelo de Markov para o comparador conforme o demandante

Fonte: Quadro 5 do material do demandante

Como desfechos de efetividade, foram selecionados anos de vida ajustados a qualidade (AVAQ). Os valores de utilidade adotados no modelo foram baseados em alguns estudos da literatura, conforme apresentado na **Tabela 5** a seguir.

Tabela 5. Parâmetros de utilidade

Estado de saúde	Valor de utilidade (limite inferior-superior)	Fonte
Estável	0,761 (0,585-1,00)	Santos et al, 2021 (26)
Acidente vascular cerebral	0,616 (0,604-0,628)	Hainsworth et al, 2024 (27)
Insuficiência cardíaca	0,556 (0,533-0,578)	Hainsworth et al, 2024 (27)
Infarto	0,578 (0,569-0,587)	Hainsworth et al, 2024 (27)
Revascularização	0,578 (0,569-0,587)	Assumiu o mesmo de IC
Hospitalização	0,450 (0,376-0,524)	Relatório n° 778 - Conitec (28)
Terapia renal substitutiva	0,730 (0,719-0,741)	Alvares et al, 2013 (29)
Utilidade adicional primeiro ano com perda de peso	0,012	Breeze et al, 2022 (30)
Utilidade adicional após primeiro ano com perda de peso	0,127	Breeze et al, 2022 (30)

Fonte: Tabela adaptada do material do demandante. **Nota:** Assumiu-se o valor de utilidade da idade média do estudo SELECT (16).

Ainda, para pacientes que apresentavam duas ou mais condições de saúde simultânea, o demandante estimou o valor da utilidade conforme as Diretrizes metodológicas para qualidade de vida em análises econômicas do Ministério da Saúde (31), utilizando-se o método dos mínimos.

Como custos, foram considerados os custos médicos diretos, especificamente, os custos relacionados ao medicamento, procedimentos e internação. Custos indiretos não foram considerados.

Para a mensuração dos custos do tratamento, o demandante considerou o preço das diferentes apresentações da tecnologia (**Tabela 6**), bem como a taxa de descontinuação observada no estudo SELECT (16). Alinhado com o proposto em bula (11) e com os dados do estudo SELECT (16), a dose inicial estabelecida foi de 0,25 mg uma vez por semana nas primeiras quatro semanas, com ajustes progressivos a cada quatro semanas: 0,5 mg, 1,0 mg, 1,7 mg e, finalmente, 2,4 mg. Dessa forma, a dose de manutenção de 2,4 mg foi alcançada e mantida a partir da 16ª semana até a interrupção do tratamento.

Adicionalmente, o demandante considerou que o tratamento com semaglutida 2,4 mg tem duração máxima de dois anos, sendo que após este período, os pacientes manteriam apenas as medidas usuais de controle de peso como alimentação balanceada e atividade física. E como no estudo SELECT (16), um percentual relevante de pacientes

interrompem o tratamento precocemente, o custo anual de tratamento foi ponderado pelo percentual de pacientes em tratamento do primeiro até o 24º mês (curvas extraídas do estudo SELECT (16)).

Tabela 6. Custos incluídos no modelo do demandante

Mês	Dose semanal	Apresentação	Quantidade	Preço unitário proposto	Custo mensal	Taxa de descont. ¹	Custo ponderado pela taxa de descont.
Ano 1 = R\$ 13.521,23							
1	0,24 mg	1,0 mg/1,5 mL	1 unidade	R\$ 727,25	R\$ 727,25	100,0%	R\$727,75
2	0,50 mg	2,0 mg/1,5 mL	1 unidade	R\$ 727,25	R\$ 727,25	98,6%	R\$717,67
3	1,0 mg	4,0 mg/3 mL	1 unidade	R\$ 727,25	R\$ 727,25	97,7%	R\$711,17
4	1,7 mg	6,8 mg/3 mL	1 unidade	R\$ 1.090,10	R\$ 1.090,10	96,8%	R\$1.055,51
5	2,4 mg	9,6 mg/3 mL	1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	95,0%	R\$1.332,53
6			1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	94,1%	R\$1.319,99
7			1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	93,2%	R\$1.307,45
8			1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	92,3%	R\$1.294,91
9			1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	91,5%	R\$1.282,37
10			1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	90,6%	R\$1.269,84
11			1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	89,7%	R\$1.257,30
12			1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	88,8%	R\$1.244,76
Ano 2= R\$ 13.783,61							
1	2,4 mg	9,6 mg/3 mL	1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	87,9%	R\$1.232,22
2			1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	86,1%	R\$1.207,14
3			1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	85,2%	R\$1.194,61
4			1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	84,3%	R\$1.182,07
5			1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	83,4%	R\$1.169,53
6			1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	82,5%	R\$1.156,99
7			1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	81,6%	R\$1.144,45
8			1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	80,7%	R\$1.131,92
9			1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	79,8%	R\$1.119,38
10			1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	78,0%	R\$1.094,30
11			1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	77,2%	R\$1.081,76

12	1 unidade	R\$ 1.402,09	R\$ 1.402,09	76,3%	R\$1.069,23
----	-----------	--------------	--------------	-------	-------------

Fonte: Adaptado da Tabela 5 do material do demandante e da planilha AVE fornecida pelo demandante. **Nota:** ¹ taxa de descontinuação extraído pelo demandante da figura do estudo SELECT (16).

Os custos do tratamento padrão não foram incluídos no modelo. A estimativa dos estados de saúde é melhor elucidado na **Tabela 7**.

Tabela 7. Custos por estados de saúde – conforme demandante

Estado de saúde	Descrição	Fonte de custo	Valor total
Estável	2 consultas - Custo unitário: 10,00	SIGTAP (32) - 03.01.01.006-4	R\$ 56,00 ¹
AVC	AVC	Safanelli et al, 2019 (33)	R\$ 57.910,20 ²
	Seguimento por AVC	Estudo nacional – RESILIENT	R\$ 2.486,82 ³
IC	IC	Araujo et al, 2005 (34)	R\$ 17.792,49
	Seguimento por IC	Araujo et al, 2005 (34)	R\$ 2.448,57
Infarto	Infarto	AIH – 2023	R\$ 4.867,52
	Seguimento por infarto	Similares ao paciente com IC	R\$ 2.448,57
Revascularização	Revascularização miocárdica com uso de extracorporea	SIGTAP (32) - 04.06.01.093-5	R\$ 41.185,34 ¹
Hospitalização	Por IC ou por angina	Araujo et al, 2005 (34)	R\$ 17.792,49
Terapia renal substitutiva	Primeiro ano	Gouveia et al, 2017 (35)	R\$72.921,59 ³
	Anos seguintes	Gouveia et al, 2017 (35)	R\$71.277,74 ³

Fonte: Adaptado do texto do material do demandante e da planilha AVE fornecida pelo demandante. **Legenda:** IC: insuficiência cardíaca; AVC: acidente vascular cerebral **Nota:** ¹ Valores extraídos via SIGTAP foram multiplicados pelo fator de correção de 2,8 pelo demandante. ² Valor extraído do custo mediano foi de US\$ 10.997, sendo realizado a conversão para reais, considerando à cotação do dólar de 5,266. ³ Valor extraído foi de R\$ 1.918,79, sendo feita a atualização pelo IPCA/IBGE para abril de 2024.

Em relação as análises de sensibilidade, o demandante realizou análise determinística e probabilística, sendo que os parâmetros testados e a variação de cada parâmetro são apresentados na **Tabela 8**.

Tabela 8. Parâmetros incluídos na análise de sensibilidade do demandante

Parâmetro	Estimativa	Limite inferior	Limite superior
Probabilidade de morte por todas as causas – placebo	1,56%	1,30%	1,82%
Probabilidade de morte por todas as causas - semaglutida 2,4 mg	1,28%	1,04%	1,51%
Probabilidade de infarto - placebo	1,10%	0,88%	1,31%
Probabilidade de infarto – semaglutida 2,4 mg	0,80%	0,61%	0,98%
Probabilidade de AVC – placebo	0,56%	0,41%	0,72%
Probabilidade de AVC – semaglutida 2,4 mg	0,53%	0,37%	0,68%
Probabilidade de IC – placebo	1,23%	1,00%	1,46%
Probabilidade de IC – semaglutida 2,4 mg	1,02%	0,81%	1,23%
Probabilidade de revascularização – placebo	2,06%	1,76%	2,36%
Probabilidade de revascularização – semaglutida 2,4 mg	1,61%	1,34%	1,87%
Probabilidade de TRS - placebo	0,68%	0,50%	0,85%
Probabilidade de TRS - semaglutida 2,4 mg	0,53%	0,38%	0,68%
Probabilidade de hospitalização – placebo	0,84%	0,65%	1,03%
Probabilidade de hospitalização - semaglutida 2,4 mg	0,70%	0,53%	0,88%
Custo estável	R\$ 56,00	R\$ 50,40	R\$ 61,60
Custo semaglutida 2,4 mg no primeiro ano	R\$ 13.521,23	R\$ 12.169,11	R\$ 14.873,36
Custo semaglutida 2,4 mg no segundo ano	R\$ 13.783,61	R\$ 12.405,25	R\$ 15.161,97
Custo do infarto	R\$ 4.867,52	R\$ 4.380,77	R\$ 5.354,27
Custo do AVC	R\$ 57.910,20	R\$ 52.119,18	R\$ 63.701,22
Custo da revascularização	R\$ 41.185,34	R\$ 37.066,81	R\$ 45.303,87
Custo da diálise	R\$ 72.921,59	R\$ 65.629,43	R\$ 80.213,75
Custo da hospitalização por IC ou angina	R\$ 17.792,49	R\$ 16.013,24	R\$ 19.571,74
Custo do seguimento do infarto	R\$ 2.448,57	R\$ 2.203,71	R\$ 2.693,43
Custo do seguimento do AVC	R\$ 2.486,82	R\$ 2.238,14	R\$ 2.735,50
Custo do seguimento da IC	R\$ 2.448,57	R\$ 2.203,71	R\$ 2.693,43
Custo do seguimento da diálise	R\$ 71.277,74	R\$ 64.149,97	R\$ 78.405,51
Utilidade basal	0,761	0,59	1,00
Utilidade adicional primeiro ano com perda de peso	0,012	0,0099	0,0149
Utilidade adicional após primeiro ano com perda de peso	0,127	0,1013	0,1519
Utilidade infarto	0,578	0,57	0,59
Utilidade AVC	0,616	0,60	0,63
Utilidade revascularização	0,578	0,57	0,59
Utilidade IC	0,556	0,53	0,58

Utilidade diálise	0,730	0,72	0,74
Utilidade hospitalização	0,45	0,38	0,52

Fonte: Tabela 7 do material do demandante. **Legenda:** IC: insuficiência cardíaca; AVC: acidente vascular cerebral

Os resultados obtidos pelo demandante estão detalhados na tabela a seguir. A tecnologia demonstrou ser custo-efetiva ao adotar o limiar da Conitec (36) para o desfecho de AVAQ ganho (R\$ 40.000,00/AVAQ ganho), respectivamente.

Tabela 9. Resultado da análise de custo-utilidade apresentada pelo demandante

Comparadores	Custo	QALY	RCEI
Semaglutida 2,4 mg associada às medidas usuais de estilo de vida	R\$ 98.668,38	9,90	R\$ 33.993,94
Medidas de estilo de vida	R\$ 80.599,76	9,37	
Incremental	R\$ 18.068,62	0,532	

Fonte: Tabela 8 do relatório do demandante.

Conforme o demandante, as variáveis de maior impacto na análise de sensibilidade determinística univariada foram custo de seguimento da diálise, probabilidade de morte por todas as causas, de insuficiência cardíaca e de hospitalização por IC/angina no braço comparador. Já na análise de sensibilidade probabilística, 59,6% das simulações permaneceram abaixo do limiar de custo-efetividade estabelecido pela Conitec (36) (**Figura 6**).

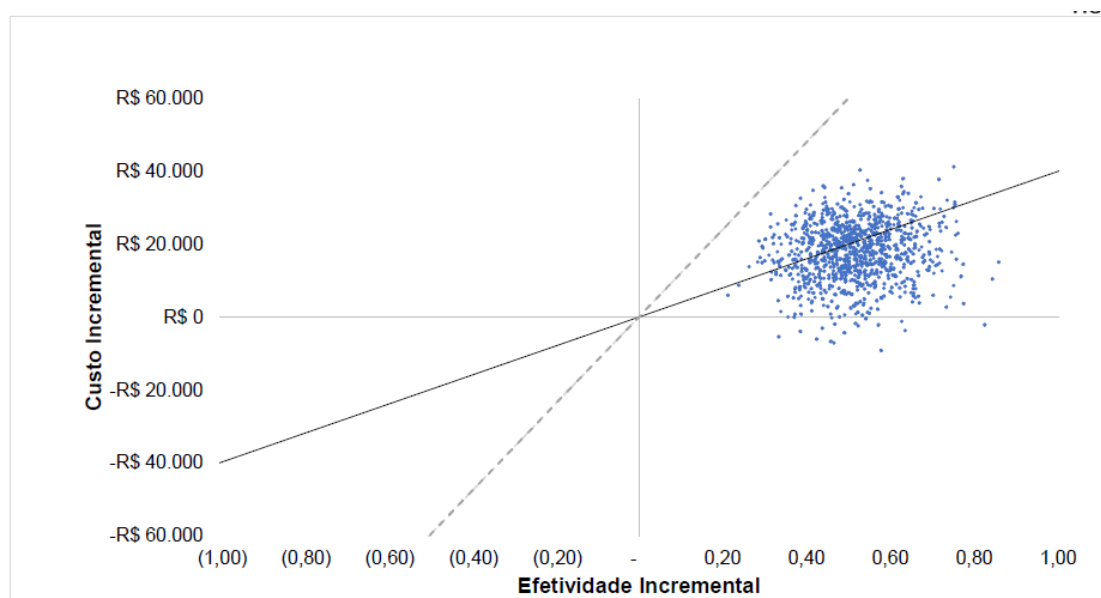


Figura 6. Análise probabilística realizada pelo demandante.

Fonte: Figura 28 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. Os custos extraídos via SIGTAP, como o custo do estado de saúde “estável” e “revascularização” foram multiplicados no cenário base por 2,8. Assim, foi refeito a análise considerando o valor original do SIGTAP, e incluindo esta variação de 2,8 vezes na análise de sensibilidade.
- ii. No quinto ciclo do modelo de Markov foi utilizado o dado de utilidade do ano 1 de perda de peso, e não o dado referente aos demais anos.
- iii. No modelo da planilha do demandante o preço do medicamento para as apresentações de 0,24 mg, 0,5 mg e 1 mg estavam R\$ 727,75 e não R\$ 727,25.
- iv. O demandante considerou que o tratamento com semaglutida 2,4 mg tem duração máxima de dois anos, de forma que o custo do tratamento foi incluído somente nos dois primeiros ciclos do modelo. Essa proposta do demandante foi conforme recomendação da agência National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido sobre o uso da semaglutida 2,4 mg para o manejo do sobrepeso e obesidade (25). Todavia, considerando que não há restrição de tempo em bula, e conforme especialista, o uso do tratamento é contínuo, não havendo este critério de dois anos, o cálculo foi refeito incluído o custo de tratamento em todos os ciclos do modelo de Markov.

O custo considerado para o ano 1 e para os demais anos é apresentado a seguir

Tabela 10. Custo do tratamento

Informação	% uso	QALY
Custo do tratamento - Intervenção - Ano 1 – R\$ 13.519,78		
Semaglutida - Semana 1 a 4	100,0%	R\$ 727,25
Semaglutida - Semana 5 a 8	98,6%	R\$ 717,18
Semaglutida - Semana 9 a 12	97,7%	R\$ 710,68
Semaglutida - Semana 13 a 16	96,8%	R\$ 1.055,51
Semaglutida - Semana 17 a 20	95,0%	R\$ 1.332,53
Semaglutida - Semana 21 a 24	94,1%	R\$ 1.319,99
Semaglutida - Semana 25 a 28	93,2%	R\$ 1.307,45
Semaglutida - Semana 29 a 32	92,4%	R\$ 1.294,91
Semaglutida - Semana 33 a 36	91,5%	R\$ 1.282,38

Semaglutida - Semana 37 a 40	90,6%	R\$	1.269,84
Semaglutida - Semana 41 a 44	89,7%	R\$	1.257,30
Semaglutida - Semana 45 a 48	88,8%	R\$	1.244,76
Custo do tratamento - Intervenção - Ano 2 – R\$ 13.783,63			
Semaglutida - Semana 1 a 4	87,9%	R\$	1.232,22
Semaglutida - Semana 5 a 8	86,1%	R\$	1.207,15
Semaglutida - Semana 9 a 12	85,2%	R\$	1.194,61
Semaglutida - Semana 13 a 16	84,3%	R\$	1.182,07
Semaglutida - Semana 17 a 20	83,4%	R\$	1.169,53
Semaglutida - Semana 21 a 24	82,5%	R\$	1.156,99
Semaglutida - Semana 25 a 28	81,6%	R\$	1.144,46
Semaglutida - Semana 29 a 32	80,7%	R\$	1.131,92
Semaglutida - Semana 33 a 36	79,8%	R\$	1.119,38
Semaglutida - Semana 37 a 40	78,0%	R\$	1.094,30
Semaglutida - Semana 41 a 44	77,2%	R\$	1.081,77
Semaglutida - Semana 45 a 48	76,3%	R\$	1.069,23

Considerando os comentários anteriores, o NATS realizou uma análise complementar, realizando os ajustes elencados acima, obtendo os seguintes resultados:

Tabela 11. RCEI: análise complementar feita pelo Nats

Comparadores	Custo	QALY	RCEI
Considerando 2 anos de tratamento com semaglutida			
Semaglutida 2,4 mg associada às medidas usuais de estilo de vida	R\$ 93.195,96	9,98	R\$ 31.450,03
Medidas de estilo de vida	R\$ 73.840,43	9,37	
Incremental	R\$ 19.355,53	0,615	
Considerando tratamento contínuo com semaglutida			
Semaglutida 2,4 mg associada às medidas usuais de estilo de vida	R\$ 258.297,93	9,98	R\$ 299.717,59
Medidas de estilo de vida	R\$ 73.840,43	9,37	
Incremental	R\$ 184.457,50	0,615	

Ainda, foram refeitas as análises de sensibilidade probabilística e determinística. Conforme evidenciado nas **Figura 7** e **Figura 8**, observa-se que a tecnologia em geral resultou em maior custo e benefício clínico. Além disso, na **Figura 7**

observa-se que na maioria (76%) das análises, a semaglutida demonstrou ser custo-efetiva, conforme limiar adotado pela Conitec (RCEI menor que 40.000/QALY), porém na **Figura 8**, nenhuma das simulações foi custo-efetiva.

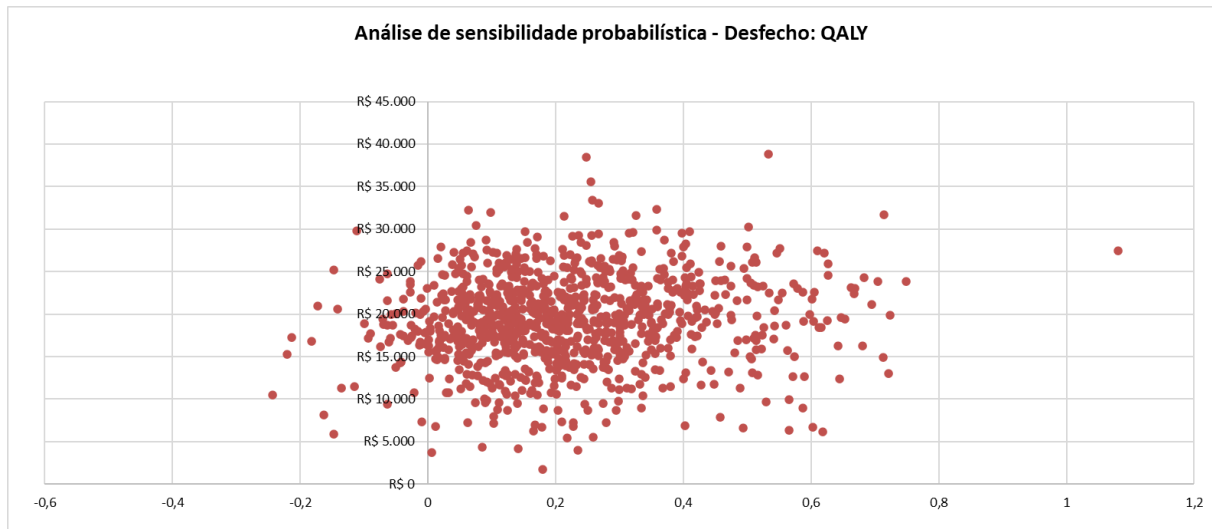


Figura 7. Análise probabilística realizada pelo NATS – considerando 2 anos de tratamento com semaglutida.

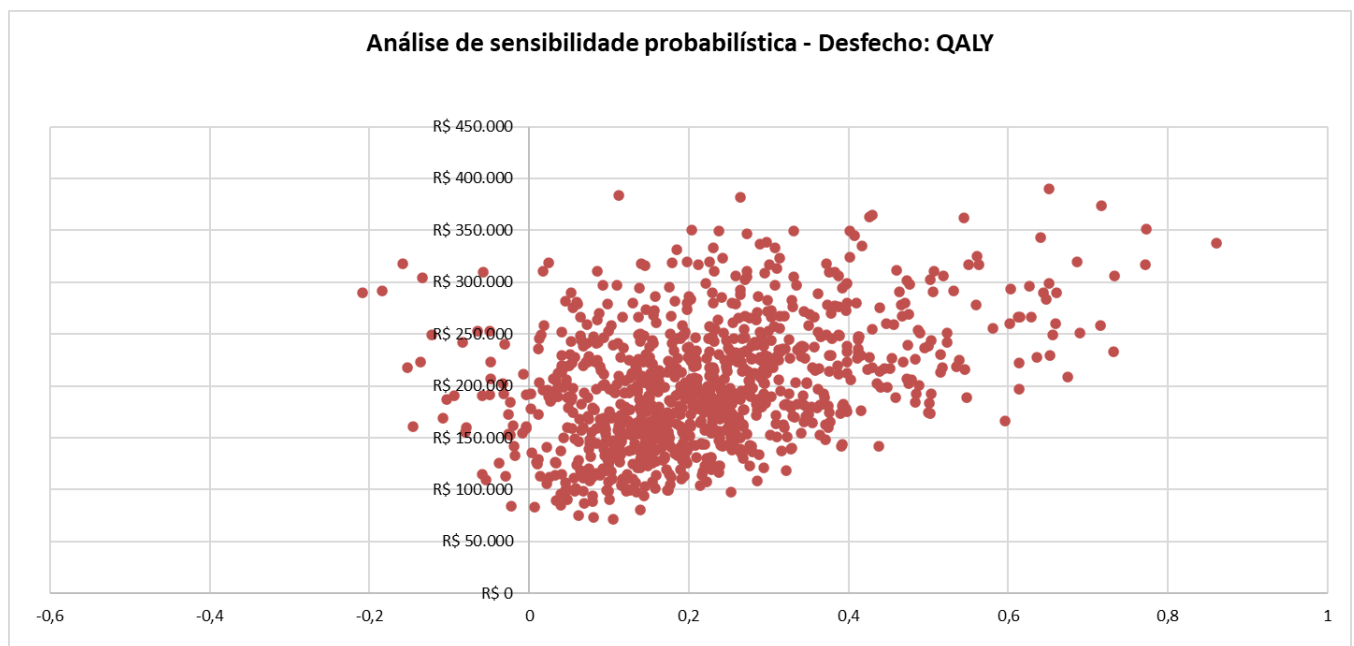


Figura 8. Análise probabilística realizada pelo NATS – considerando sem critério de interrupção para semaglutida.

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado

Análise de custo-efetividade

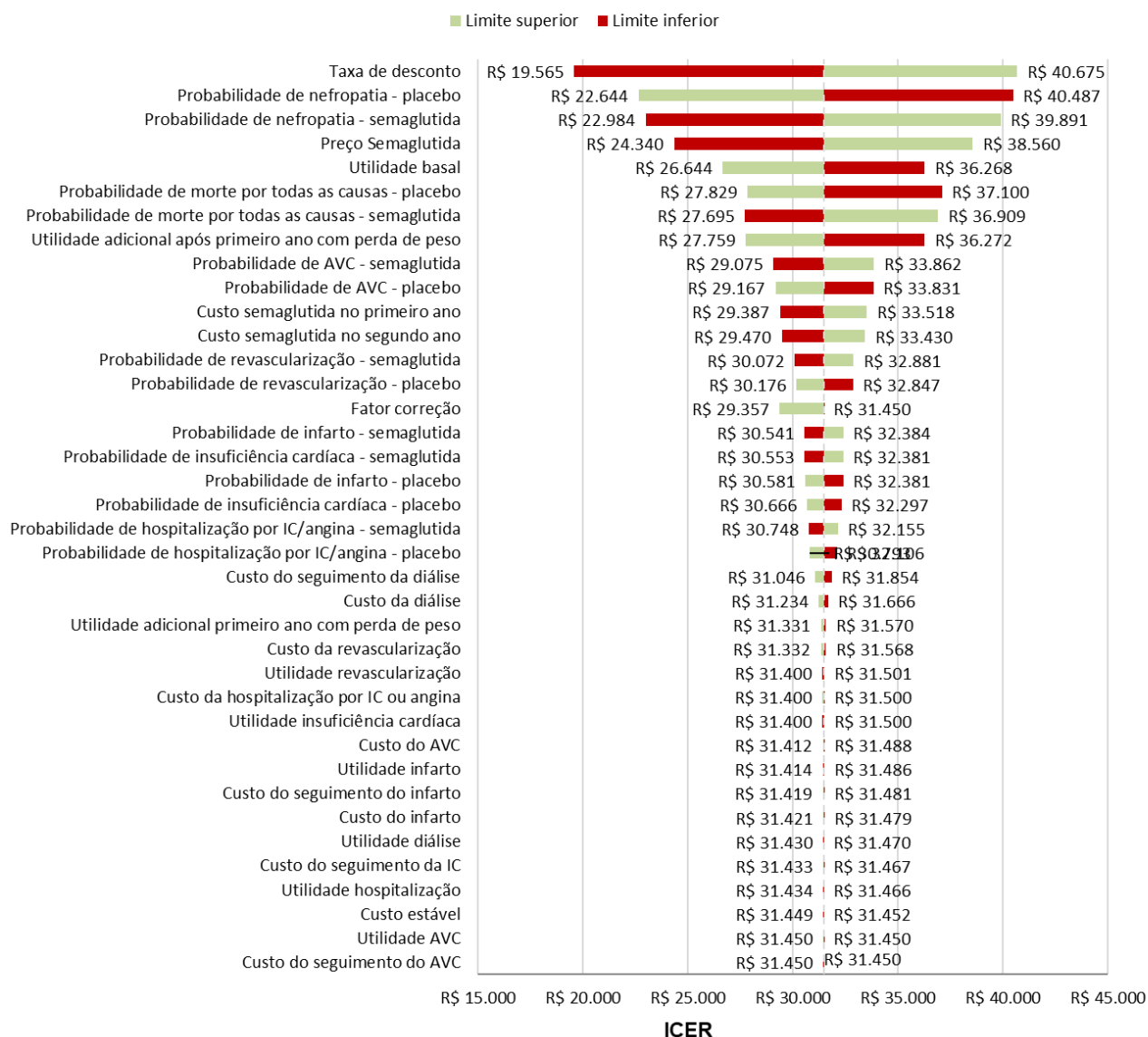


Figura 9. Análise determinística realizada pelo NATS – considerando 2 anos de tratamento com semaglutida.

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado

Análise de custo-efetividade

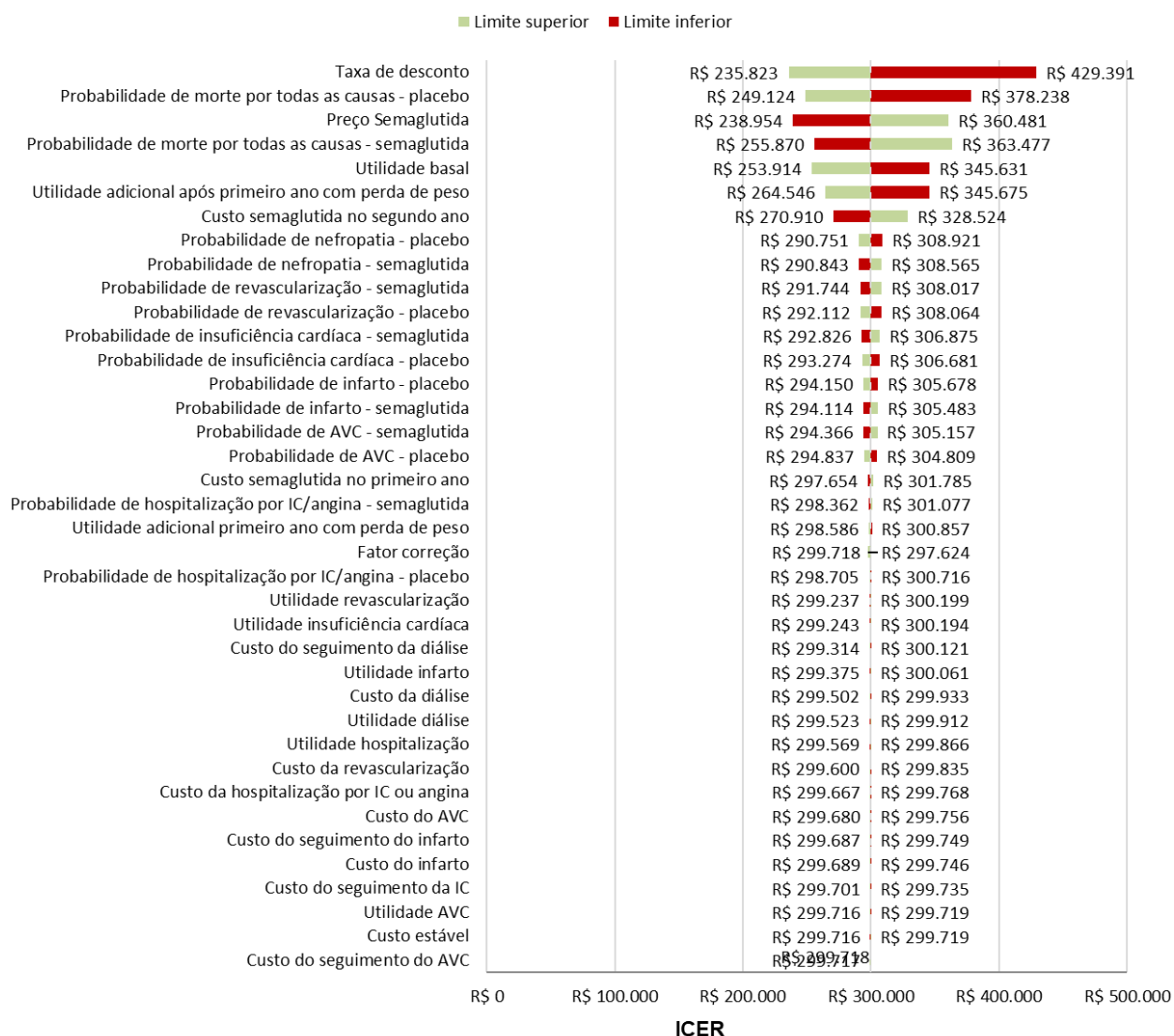


Figura 10. Análise determinística realizada pelo NATS – considerando sem critério de interrupção para semaglutida.

7.2. Impacto orçamentário

Com relação ao impacto orçamentário conduzida pelo demandante, as principais características e o comentário sobre estes são apresentados no quadro a seguir.

Quadro 7. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	Semaglutida 2,4 mg associada às medidas usuais de estilo de vida	Adequado.

Comparador	Medidas de estilo de vida	Adequado.
População-alvo e subgrupo	Pacientes com obesidade graus II e III (IMC $\geq$ 35 kg/m ²) com histórico de doença cardiovascular estabelecida (infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral prévios ou doença arterial periférica sintomática), sem diabetes e com idade a partir de 45 anos	Adequado.
Cenários	O modelo foi baseado na comparação do cenário atual (de referência), sem semaglutida, com um cenário alternativo, com semaglutida.	Adequado.
População elegível	O demandante estimou a população elegível a partir de abordagem epidemiológica. Foram estimados em torno de 145.466 a 159.658 pacientes elegíveis por ano	Parcialmente adequado. O número de pacientes elegíveis para a semaglutida e o comparador está correto. Contudo, o adequado seria considerar a taxa de mortalidade tanto sobre os pacientes prevalentes quanto incidentes.
Custos e recursos	Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-utilidade.	Parcialmente adequado. Os comentários sobre os custos do tratamento apresentados na análise crítica do NATS no capítulo anterior, em especial quanto ao tempo de exposição de tratamento, também são aqui aplicáveis (maiores detalhes apresentados na sequência).
Perspectiva	SUS	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado.
Resultados	Impacto orçamentário	Adequado.
Análise de sensibilidade	Análise de cenários	Adequado

Conforme as diretrizes metodológicas de análise de impacto orçamentário (37), o demandante desenvolveu uma análise de impacto orçamentário ao longo de cinco anos na perspectiva do SUS avaliando a incorporação de semaglutida 2,4 mg para pacientes com obesidade graus II e III (IMC $\geq$ 35 kg/m²) com histórico de doença cardiovascular estabelecida (infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral prévios ou doença arterial periférica sintomática), sem diabetes e com idade a partir de 45 anos.

O demandante estimou a população elegível a partir de abordagem epidemiológica, considerando que aproximadamente 3,25% dos pacientes com idade maior ou igual a 45 anos estão em prevenção secundária atendida no SUS (38). Destes, estimou que 8,1% apresentam IMC $\geq$ 35 kg/m² (7) e que 71% destes são pacientes sem diabetes (39). Na tabela a seguir é apresentado o tamanho da população calculada pelo demandante.

Tabela 12. População estimada pelo demandante

Tratamento	2026	2027	2028	2029	2030
Pacientes com $\geq$ 45 anos	77.875.140	79.814.101	81.729.716	85.472.779	85.472.779

Pacientes em prevenção secundária no SUS (3,25%) (38)	2.529.403	2.592.381	2.654.600	2.716.029	2.776.176
Pacientes com IMC ≥ 35 kg/m ² (8,1%) (7)	1.795.876	1.840.590	1.884.766	1.928.381	1.971.085
Pacientes sem diabetes (71%) (39)	145.466	149.088	152.666	156.199	159.658
Pacientes elegíveis	145.466	149.088	152.666	156.199	159.658

Fonte: Extraído da tabela 9 do material do demandante.

O modelo foi baseado na comparação do cenário atual (de referência), sem semaglutida, com um cenário alternativo, com semaglutida +medidas de estilo de vida (intervenção) e medidas de estilo de vida (comparador). A taxa de difusão adotada para o cenário base e para os cenários alternativos do demandante são apresentados na **Tabela 13**.

Tabela 13. Taxa de difusão nos diferentes cenários – proposto pelo demandante

Cenário	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário atual					
Sem semaglutida	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Com semaglutida	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cenário base (20% a 70%)					
Sem semaglutida	80,0%	65,0%	60,0%	65,0%	50,0%
Com semaglutida	20,0%	35,0%	40,0%	45,0%	50,0%
Cenário com difusão lenta (20% a 50%)					
Sem semaglutida	80,0%	65,0%	60,0%	55,0%	50,0%
Com semaglutida	20,0%	35,0%	40,0%	45,0%	50,0%
Cenário com difusão rápida (20% a 100%)					
Sem semaglutida	80,0%	62,5%	45,0%	27,5%	0,0%
Com semaglutida	20,0%	37,5%	55,0%	72,5%	100,0%

Fonte: Extraído da tabela 10 do material do demandante.

Com relação aos custos, o demandante considerou os custos incluídos na análise de custo-utilidade, sendo estes: custo do tratamento, do acompanhamento médico, do manejo de eventos cardiovasculares e renais e hospitalização. Ainda, o demandante considerou que os pacientes elegíveis no ano 1 foram acompanhados ao longo do horizonte

temporal de cinco anos, enquanto pacientes incidentes no segundo ano, foram monitorados por quatro anos, e assim sucessivamente. Não foi aplicado taxa de desconto.

O impacto acumulado em cinco anos com a incorporação de semaglutida no cenário base (20,0% a 70,0%) do demandante seria de R\$ 3.729.717.255, já no cenário com difusão lenta (20,0% a 50,0%) de R\$ 3.492.318.357 e para o de difusão rápida (20,0% a 100,0%) de R\$ 3.858.822.256. Os resultados obtidos pelo demandante são apresentados com detalhes na **Tabela 14**.

Tabela 14. Impacto orçamentário estimado pelo demandante

Cenário	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Acumulado em cinco anos
Cenário atual	360.088.629	433.427.118	501.812.398	565.427.264	624.543.744	2.485.299.152
Cenário base (20% a 70%)						
Cenário alternativo	739.749.148	1.368.564.576	1.578.306.579	1.418.567.072	1.109.829.034	6.215.016.408
Impacto orçamentário	379.660.519	935.137.458	1.076.494.181	853.139.808	485.285.290	3.729.717.255
Cenário com difusão lenta (20% a 50%)						
Cenário alternativo	739.749.148	1.368.564.576	1.477.307.331	1.282.667.856	1.109.328.599	5.977.617.510
Impacto orçamentário	379.660.519	935.137.458	975.494.933	717.240.592	484.784.855	3.492.318.357
Cenário com difusão rápida (20% a 100%)						
Cenário alternativo	739.749.148	1.407.082.143	1.647.318.449	1.460.508.636	1.089.463.034	6.344.121.409
Impacto orçamentário	379.660.519	973.655.025	1.145.506.051	895.081.372	464.919.290	3.858.822.256

Fonte: Extraído e adaptado da tabela 11, 12 e 13 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.

- (i) Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-utilidade. Desse modo, 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. A proposta de uso de semaglutida pelo demandante considerou que o paciente utilizaria este tratamento somente por dois anos, em linha com a recomendação da agência National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido (1) sobre o uso da semaglutida 2,4 mg para o manejo do sobrepeso e obesidade. Contudo, o cálculo foi refeito considerando o uso contínuo deste tratamento, uma vez que este limite de tempo não consta em bula e conforme opinião de especialista.

Assim, o Nats realizou uma análise complementar, considerando os ajustes feitos pelo Nats e mencionados no modelo econômico (principalmente do tempo de exposição ao tratamento). O resultado atualizado da AIO está apresentado nas tabelas abaixo.

Tabela 15. Impacto orçamentário estimado pelo NATS considerando o tratamento da semaglutida com critério de interrupção de 2 anos

Cenário	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Acumulado em cinco anos
Cenário atual	275.880.673	350.340.680	419.750.070	484.301.766	544.292.765	2.074.565.955
Cenário base (20% a 70%)						
Cen. Alternativo	658.982.465	1.282.259.513	1.683.145.165	1.412.327.662	857.535.792	5.894.250.598
Impacto orçamentário	383.101.792	931.918.833	1.263.395.095	928.025.896	313.243.027	3.819.684.643
Cenário com difusão lenta (20% a 50%)						
Cen. Alternativo	658.982.465	1.282.259.513	1.542.953.593	1.284.082.514	913.664.398	5.681.942.483
Impacto orçamentário	383.101.792	931.918.833	1.123.203.522	799.780.747	369.371.633	3.607.376.528
Cenário com difusão rápida (20% a 100%)						
Cen. Alternativo	658.982.465	1.320.547.131	1.771.462.094	1.436.313.071	797.983.990	5.985.288.752
Impacto orçamentário	383.101.792	970.206.451	1.351.712.024	952.011.305	253.691.225	3.910.722.797

Tabela 16. Impacto orçamentário estimado pelo NATS considerando o tratamento da semaglutida sem critério de interrupção

Cenário	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Acumulado em cinco anos
Cenário atual	275.880.673	350.340.680	419.750.070	484.301.766	544.292.765	2.074.565.955
Cenário base (20% a 70%)						
Cen. Alternativo	658.982.465	1.282.259.513	2.073.985.046	2.353.439.221	2.521.383.604	8.890.049.849
Impacto orçamentário	383.101.792	931.918.833	1.654.234.975	1.869.137.455	1.977.090.838	6.815.483.894
Cenário com difusão lenta (20% a 50%)						
Cen. Alternativo	658.982.465	1.282.259.513	1.933.793.473	2.225.194.073	2.430.562.900	8.530.792.424
Impacto orçamentário	383.101.792	931.918.833	1.514.043.403	1.740.892.307	1.886.270.134	6.456.226.469
Cenário com difusão rápida (20% a 100%)						

Cen. Alternativo	658.982.465	1.320.547.131	2.162.301.975	2.417.086.024	2.552.647.932	9.111.565.527
Impacto orçamentário	383.101.792	970.206.451	1.742.551.905	1.932.784.258	2.008.355.166	7.036.999.572

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento da **obesidade grau II e III (IMC maior ou igual 35 kg/m²), sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular estabelecida (infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral prévios ou doença arterial periférica sintomática)**. A busca foi realizada em abril de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 E66 (obesidade), fases de estudo 3, 4 (44);
- (2) ClinicalTrials: *Obesity | Other terms: without diabetes | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | 45 Years to 100 Years old | Phase: 3, 4 | Interventional studies* (45);
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Obesity) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("without AND diabetes")* (46).

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 (47-49)(4, 5, 6).

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) (50) e CDA (*Canada’s Drug Agency*) (51).

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 (6). Não foram selecionadas nesse MHT as terapias medicamentosas avaliadas pela **Conitec**, sendo que todas resultaram como recomendação a **não incorporação: liraglutida** para tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35 kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular (Relatório de Recomendação nº 837 - 31/10/2023); **orlistate** para redução de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade (Relatório de Recomendação nº 523 – 24/04/2020); **sibutramina** para o tratamento dos pacientes com obesidade (Relatório de Recomendação nº 522 - 24/04/2020).

Ressalta-se que apesar de terem sido buscadas as tecnologias considerando a mesma população estabelecida pelo demandante, não foram localizadas nem tão pouco selecionadas, aquelas especificamente com o critério da idade

(a partir de 45 anos) e com doença cardiovascular estabelecida. Assim, as tecnologias selecionadas apontaram para aquelas estudadas/registradas para perda de peso em indivíduos com obesidade, sem diabetes, podendo ainda ter como critério ao menos 1 comorbidade relacionada ao peso (podendo ou não ser uma doença cardiovascular estabelecida).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se 6 medicamentos potenciais para o tratamento da obesidade em indivíduos sem diabetes (Quadro 8).

Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento da obesidade em indivíduos sem diabetes.

Substância ativa	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
Tirzepatida	Agonista peptídico de GIP; agonista GLP-1	Subcutânea	Fase 4 ^a	EMA e FDA: registrado (2023) Anvisa: sem registro	Nice: favorável CDA: -
Efpeglenatida	Ligante de exendina 4; agonista GLP-1	Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	Nice: - CDA: -
Maridebart Cafraglutida	Agonista peptídico de GIP; agonista GLP-1	Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	Nice: - CDA: -
Orforglipron	Agonista GLP-1	Oral	Fase 3 ^{b, c}	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	Nice: - CDA: -
Retatrutida	Agonista peptídico de GIP; agonista GLP-1; agonista do receptor de glucagon	Subcutânea	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	Nice: - CDA: -
Survodutida	Agonista GLP-1; agonista do receptor de glucagon	Subcutânea	Fase 3 ^{a, b}	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	Nice: - CDA: -

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov; www.nice.org.uk; www.cda-amc.ca/. Atualizado em abril de 2025.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; GLP-1 – peptídeo semelhante ao glucagon-1; GIP – polipeptídeo inibidor gástrico

^a Recrutando

^b Ativo, não recrutando

^c Inscrição por convite

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 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou sobrepeso (IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$) 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**, até a presente revisão, a tirzepatida só está aprovada como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico de adultos com **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/m² 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 (44-50).

A **efpeglenatida** é uma molécula biológica, fragmento de anticorpo, ligante de exendina 4 e agonista GLP-1, com uma formulação subcutânea de ação prolongada para uso mensal que está em desenvolvimento para o tratamento de diabetes e **obesidade**. Em janeiro de 2024, um estudo de **fase 3** foi iniciado para avaliar a eficácia e a segurança da tecnologia em pacientes adultos obesos sem diabetes mellitus. A previsão de conclusão desse estudo é julho de 2026 (45, 46).

O **maridebart cafraglutide** é uma molécula biológica, agonista peptídico de polipeptídeo inibidor gástrico (GIP) e agonista GLP-1, que está em desenvolvimento para o tratamento pela via subcutânea da **obesidade** e diabetes tipo 2. Em março de 2025, um estudo de **fase 3**, controlado por placebo, foi iniciado para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da tecnologia em participantes adultos sem diabetes e com obesidade ou sobrepeso e comorbidades relacionadas ao peso. A previsão de conclusão do estudo é abril de 2027 (45, 46).

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 do presente documento (44-46, 50).

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 (44-46).

A **survodontida** 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 survodontida em participantes sem diabetes e com sobrepeso ou obesidade, com previsão de conclusão em janeiro de 2026 (45, 46).

Cabe ainda informar que foi identificado no horizonte a **semaglutida biossimilar**, com estudos de fase 3 de pesquisa, desenvolvidas por diferentes empresas farmacêuticas chinesas (46).

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas no dia 10 de fevereiro de 2025 (atualizadas em 18 de agosto de 2025) por avaliações da semaglutida nas seguintes Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra, *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) de Portugal, *Canadian Drugs Agency* (CDA – antiga CADTH) do Canadá, *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) da Austrália e *Haute Autorité de Santé* (HAS) da França. No **Quadro 9**, é resumida a recomendação de cada agência e sua respectiva conclusão.

Quadro 9. Recomendação de agências internacionais de ATS.

Agência	Recomendação
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (25)	A semaglutida é recomendada como opção para a gestão do peso, incluindo a perda e manutenção do peso, juntamente com uma dieta hipocalórica e o aumento da atividade física em adultos, somente nas seguintes condições: • Utilizado durante um período máximo de 2 anos e no âmbito de um serviço especializado de controlo de peso e, • Ter um IMC de, pelo menos, 35,0 kg/m², ou um IMC de 30,0 kg/m² a 34,9 kg/m² e satisfazem os critérios de encaminhamento para serviços especializados de controlo de peso na diretriz “NICE’s guideline on obesity: identification, assessment and management” • Utilizar limiares de IMC mais baixos (normalmente reduzidos em 2,5 kg/m²) para pessoas provenientes de famílias do Sul da Ásia, da China, de outros países asiáticos, do Médio Oriente, da África Negra ou das Caraíbas Africanas.
Scottish Medicines Consortium (SMC) (40)	Recomendado como adjuvante de uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física para controle de peso, incluindo perda e manutenção de peso, em adultos com IMC inicial de ≥30kg/m ² (obesidade), ou ≥27kg/m ² a <30kg/m ² (excesso de peso) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso. Os pacientes devem ser tratados em um serviço especializado de controle de peso.
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)	Nenhuma recomendação encontrada

Canada's Drug Agency (CDA-AMC) (41, 42)	Semaglutida não foi recomendada em uma análise realizada em 2022. No entanto foi reavaliada e recomendado reembolso para adultos com IMC $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ e presença de comorbidades, como hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono. As condições para reembolso são: se o paciente também estiver em dieta hipocalórica, tiver aumentado a atividade física para controle crônico do peso e o custo do Wegovy® for reduzido. Para a continuação do reembolso após o primeiro ano de tratamento, é necessário comprovar uma redução de pelo menos 5% no IMC ou no peso corporal total. Posteriormente, os pacientes devem ser reavaliados anualmente.
The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)	Nenhuma recomendação encontrada
Haute Autorité de Santé (HAS) (43)	É recomendada que a prescrição inicial seja reservada aos profissionais e estruturas envolvidas na gestão da obesidade nos níveis 2 e 3: • O médico especialista em obesidade (nutrólogo) em parceria com médico especializado em "gastroenterologia, endocrinologia, diabetes, nutrição", • Centros especializados em obesidade ou hospitais universitários.

Fonte: Elaboração própria.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi considerado elegível para este relatório um ensaio clínico randomizado controlado (ECR) – o estudo SELECT. Semaglutida, na dose de 2,4 mg, administrada uma vez por semana, foi estatisticamente superior ao placebo na redução de eventos cardiovasculares adversos maiores (HR = 0,80 [IC 95% 0,72 a 0,90]), em pacientes adultos com 45 anos ou mais, com sobrepeso ou obesidade (IMC ≥ 27 kg/m²) e doença cardiovascular estabelecida, porém sem diagnóstico de diabetes mellitus. No entanto, ao avaliar a redução de eventos cardiovasculares maiores nos subgrupos estratificados por IMC, não foi observada significância estatística favorável à semaglutida nos pacientes com IMC superior a 35 kg/m². A semaglutida foi estatisticamente mais eficaz que o placebo na redução do peso corporal (diferença = -8,51% [IC 95% -8,75 a -8,27]) e apresentou efeitos cardioprotetores adicionais, melhorando a pressão arterial e o perfil lipídico, além de promover melhora da qualidade de vida, avaliada pelas escalas EQ-5D-5L (diferença = 0,01 [IC 95% 0,01 a 0,02]) e EQ-5D-VAS (diferença = 1,60 [IC 95% 1,16 a 2,04]).

Em relação ao perfil de segurança, os pacientes tratados com semaglutida apresentaram uma menor incidência de eventos adversos graves em comparação ao grupo placebo (RR = 0,92 [IC 95% 0,88 a 0,96]), com destaque para a redução significativa de desordens cardíacas. No entanto, a taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foi significativamente maior no grupo semaglutida (RR = 2,03 [IC 95% 1,87 a 2,21]), sendo as desordens gastrointestinais a principal causa de interrupção. É importante ressaltar que a evidência encontrada se limita a um ECR que utilizou o placebo como comparador. Não foram encontrados estudos comparando a semaglutida a tratamentos não farmacológicos ou à cirurgia bariátrica, que atualmente são utilizados no SUS para a população alvo desse estudo (ou uma parcela da população alvo, no caso da cirurgia bariátrica).

A certeza da evidência gerada, avaliada pelo GRADE, foi classificada como moderada para todos os desfechos. Esse nível de confiança reflete a inclusão de estudos que analisaram pacientes com obesidade em diferentes graus (I, II e III), ponderando-se as evidências indiretas obtidas, devido às potenciais diferenças na resposta ao tratamento entre esses subgrupos.

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, enquanto a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, poderia ser gerado um impacto acumulado em cinco anos entre R\$ 3,4 bilhões a R\$ 3,9 bilhões (a depender do market share adotado). Análises econômicas complementares feitas pelo Nats, mudando principalmente o tempo de uso do tratamento indicaram resultados maiores (RCEI de R\$ 300 mil/AVAQ e impacto orçamentário entre R\$ 6,5 bilhões e R\$ 7,0 bilhões em cinco anos).

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 17/2025 foi aberta durante o período de 10/3/2025 a 19/3/2025 e houve 147 inscritos. A representante informou que tem 49 anos, reside em São Bernardo do Campo (SP) e convive com a obesidade desde a infância. Segundo ela, sua família tem predisposição à obesidade e histórico de diabetes e de doenças cardiovasculares com ocorrência de infarto e acidente vascular cerebral nos grupos familiares materno e paterno, respectivamente.

A participante relatou tratar a obesidade desde criança, destacando ter feito uso de anfetaminas entre 12 e 20 anos de idade, que era o tratamento disponível à época. Em 2021, aos 25 anos e com 170 kg, fez a cirurgia bariátrica pelo SUS após esperar cinco anos na fila. Depois da cirurgia, conseguiu reduzir peso para 98 kg, adquirindo-o novamente durante a pandemia de Covid-19.

Assim, ela contou que, em 2022, procurou atendimento endocrinológico e começou a utilizar a semaglutida, fazendo uso do medicamento por seis meses entre 2022 e 2023. Neste período, perdeu 7 kg em um mês e percebeu maior sensação de saciedade e controle da compulsão alimentar. Ela descreveu a prisão de ventre como evento adverso da semaglutida, destacando que se estabilizou ao longo do tempo e não afetou significativamente as funções intestinais. Segundo a representante, a interrupção do tratamento ocorreu devido ao alto custo do medicamento, que passou a comprometer o orçamento doméstico. Com a descontinuidade do uso da tecnologia, afirmou ter readquirido o peso anterior, o que gerou problemas como dificuldade para andar e realizar atividade física.

Além disso, ela mencionou que retomou o tratamento para obesidade com uso de liraglutida em 2024, perdeu 7kg por mês e apresentou diarreia como evento adverso quando aumentou a dosagem. Segundo ela, o alto custo do medicamento configurou-se como um obstáculo à continuidade do seu uso regular.

Com a interrupção do uso da semaglutida e da liraglutida, ela citou piora das manifestações clínicas, como o aumento de peso, que gera limitações físicas e a impede de desenvolver atividade física e compromete a sua mobilidade. Informou que atualmente está com 145 kg e faz acompanhamento psiquiátrico para tratar a ansiedade e a compulsão alimentar. Ela ressaltou ainda que a potencialização da fome e o acúmulo de calorias são características da obesidade e não se trata de gula ou ausência de força de vontade do indivíduo.

Ao ser questionada sobre ter readquirido o peso após a interrupção do uso da semaglutida, respondeu que apresentou aumento de peso após quatro meses da suspensão do tratamento. Por fim, ao ser perguntada sobre a diminuição do efeito do medicamento sobre a perda de peso a longo prazo, a representante disse que, no seu caso, os resultados positivos como a diminuição do apetite e a sensação de saciedade se mantiveram durante os seis meses de uso da tecnologia avaliada.

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 pelo NATS e a discussão com especialistas, os membros do Comitê de Medicamentos debateram sobre as diferenças nas diferentes apresentações comerciais de semaglutida. Questões sobre o reganho de peso após o término do tratamento também foram levantadas, apesar desses dados não terem sido avaliados na evidência clínica. Foi discutida a falta de estrutura adequada para o tratamento da obesidade desde a atenção básica e a necessidade de educação em saúde para o enfrentamento da doença e manutenção da rotina de autocuidado. Também se discutiu a questão da duração do tratamento com a semaglutida, tendo a especialista citado que o ideal seria não restringir a 2 anos, pontuando a dificuldade na manutenção da perda de peso. Quando questionada sobre os eventos adversos, a especialista esclareceu que são mais comuns no início do tratamento. Algumas outras questões foram levantadas, como o benefício para o sistema de saúde quando há perda de peso e a necessidade de discutir os tratamentos para obesidade em uma política pública mais ampla. Além desses pontos, também foi discutida pelo Comitê a elevada razão de custo-efetividade da tecnologia, atrelada a um alto impacto orçamentário.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

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 semaglutida para o tratamento de pacientes com obesidade grau II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular estabelecida. Para essa recomendação, os membros consideraram a elevada razão custo-efetividade incremental da tecnologia avaliada, o elevado impacto orçamentário incremental e a incerteza do tempo de uso da semaglutida.

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 47/2025, 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®.

Análise

Na Consulta Pública nº 47/2025, aberta pela Conitec entre 9/6/2025 e 30/6/2025, foram recebidas 1.201 contribuições, sendo excluídas duas por referirem-se a outros temas. Desse modo, nas 1.199 repostas consideradas válidas, a maioria dos participantes foi do segmento de pacientes (539; 45%) e de profissionais de saúde (446; 37,2%). Entre os

respondentes, a maioria declarou-se mulher cisgênero (925; 77,2%), branca (819; 68,3%), com idade entre 25 e 39 anos (407; 34%) e residente na região Sudeste (785; 65,5%) (Tabela 17).

Tabela 17. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 47/2025 - Semaglutida para o tratamento de pacientes com obesidade graus II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular.

Características	n (1.199)	%
Contribuição por segmento		
Paciente	539	45,0
Profissional de saúde	446	37,2
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	61	5,0
Interessados no tema	133	11,09
Empresa	5	0,5
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	2	0,16
Organização da sociedade civil	13	1,05
Gênero		
Mulher cisgênero	925	77,2
Homem cisgênero	262	21,9
Mulher transgênero	1	0,08
Outros	9	0,72
Não informado	2	0,1
Faixa etária		
Menor de 18	2	0,1
18 a 24 anos	39	3,3
25 a 39 anos	407	34,0
40 a 59 anos	533	44,4
60 anos ou mais	84	7,0
Não informado	134	11,2
Cor ou etnia		
Amarelo	23	2,0
Branco	819	68,3
Indígena	1	0,08
Pardo	298	24,82
Preto	58	4,8
Regiões brasileiras		
Norte	45	3,8
Nordeste	118	9,8
Sul	141	11,7
Sudeste	785	65,5
Centro-Oeste	110	9,2

Fonte: Consulta Pública nº 47/2025, Conitec.

A maioria dos participantes (98,5%; 1.180) manifestou-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada ao SUS e de forma contrária à recomendação inicial da Conitec. Como principais argumentos favoráveis, os respondentes

destacaram a efetividade da semaglutida no controle da obesidade relacionada à redução de peso, à proteção cardiovascular e à melhora do perfil metabólico, a segurança do medicamento, a dificuldade de acesso devido ao alto custo e a ausência de alternativas medicamentosas para tratamento da obesidade no SUS. Além disso, foram reportados aspectos, tais como a gravidade e a alta prevalência da condição de saúde, a potencial economia para o sistema de saúde decorrente da diminuição de gastos com hospitalizações e com tratamentos de comorbidades – gerada pela incorporação do medicamento – e a melhora da qualidade de vida dos pacientes (Quadro 10).

Quadro 10. Opiniões favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada presentes nas contribuições recebidas na CP nº 47/2025.

Argumentos		Trechos ilustrativos
Efetividade no controle da obesidade	Redução do peso corporal	“É um medicamento muito bom, onde estou conseguindo sair da obesidade 3, já emagreci 17 kilos, só que é muito caro. Iniciando o tratamento, não devemos interromper até ficar com peso ideal, mas com o alto custo. é difícil.” (Paciente) “É um medicamento extremamente eficaz na perda de peso e pode ajudar muitos pacientes, como eu, que hj não tem condições de comprar o medicamento devido ao valor comercial.” (Paciente) “semaglutida é um medicamento amplamente estudado, seguro e com ótimos efeitos em relação a perda de peso, assim como diminuição e prevenção das complicações da obesidade.” (Profissional de saúde)
	Proteção cardiovascular	“Impacto positivo no tratamento de pacientes com obesidade, com diminuição do risco cardiovascular e melhora significativa do perfil metabólico.” (Profissional de saúde)
	Melhora do perfil metabólico	“A semaglutida mudou a minha vida, meu peso, minha glicemia, perfil lipídico e pelo que sei também protege contra problemas do coração. Eu espero que o SUS avalie esta medicação que pode salvar a vida de pacientes ou mudar positivamente em muitos aspectos [...]” (Paciente)
Segurança		“Medicação segura e com comprovação científica de que reduz eventos cardiovasculares.” (Profissional de saúde) “Por ser uma medicação segura para pacientes com insuficiência cardíaca, a semaglutida deveria ser incluída na lista de medicamentos alto custo.” (Paciente)
Dificuldade de acesso	Alto custo	“Com certeza deve ser incorporado ao sus, devido ao alto custo nas farmácias, sendo a obesidade uma doença comprovada e que não se resolve apenas com dieta e atividade física.” (Paciente) “Acho importante ser incluído esse medicamento no SUS pois tem muitas pessoas com obesidade precisando emagrecer para ter uma saúde melhor e não consegue e também não tem condições de comprar pois o valor é muito alto.” (Paciente)
Ausência de terapia medicamentosa no SUS		“No SUS hoje não temos nenhum tratamento farmacológico para obesidade - uma condição crônica, de difícil controle, cercada de muito estigma social e que apresenta crescente incidência no brasil e em todo o mundo. [...]”(Paciente)

			“No SUS não dispomos de nenhum medicamento para o tratamento da obesidade, e a semaglutida além de tratar a obesidade reduziu o risco cardiovascular desses pacientes.” (Profissional de saúde)
Gravidade e prevalência da doença			“A obesidade é uma doença crônica que carrega diversas comorbidades como, hipertensão, diabetes, AVC, câncer. [...]” (Profissional de saúde) “A Obesidade tem alta prevalência e associação com piora da morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares.” (Profissional de saúde)
Potencial economia para o SUS	Redução de gastos em saúde	Redução de hospitalização	“[...]Do ponto de vista de saúde pública, a incorporação da semaglutida 2,4 mg deve ser compreendida como um investimento estratégico, com potencial para reduzir hospitalizações, infartos, AVCs e mortalidade precoce, além de melhorar o bem-estar e a funcionalidade dos pacientes.”(Profissional de saúde)
		Redução de custos de tratamento de comorbidades	“Por se tratar de uma medicação que gera impacto positivo na prevenção e agravamento de doenças crônicas não transmissíveis, as quais mais levam a internação e morte (AVC, infarto, complicações decorrentes do diabetes como hemodiálise, cirurgias de amputação) gerando um aumento de encargos e gastos médicos com esses indivíduos a medicação reduziria drasticamente esses gastos na saúde prevenindo com o tratamento da semaglutida.” (Profissional de saúde) “Vai reduzir custos no tratamento de diversas outras comorbidades, como diabetes, hipertensão e dislipidemia. Além de evitar doenças cardiovasculares!!” (Profissional de saúde)
Melhora da qualidade de vida			“Acho que trará muita qualidade de vida para muitas pessoas. O emagrecimento traz saúde e disposição para o trabalho e tarefas diárias do cidadão.” (Paciente) “Como uma pessoa que luta contra a obesidade eu acho que seria algo que ajudaria demais na qualidade de vida e saúde pública do nosso país.” (Paciente)

Fonte: CP nº 47/2025, Conitec.

A experiência com a semaglutida foi citada por 67,5% (811) dos participantes, sendo 32,8% deles (394) profissionais de saúde, 31,5% (378) pacientes e 3,2% (39) cuidadores ou responsáveis. A redução do peso corporal, do risco cardiovascular – associada ao controle da pressão arterial, do colesterol e dos índices glicêmicos –, da gordura hepática e do apetite, bem como o aumento da sensação de saciedade, a melhora da qualidade de vida e a comodidade posológica, foram ressaltados como efeitos positivos e facilidades vinculados à semaglutida.

Quanto aos aspectos negativos, foram destacadas as dificuldades de acesso e de adesão ao tratamento e a recuperação de peso por descontinuidade de uso da tecnologia devido ao alto custo, além da ocorrência de eventos adversos, sobretudo os de natureza gastrointestinal, concebidos como administráveis pelos respondentes (Quadro 11).

Quadro 11. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 47/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à tecnologia avaliada.

Efeitos	Categorias	Trechos ilustrativos
	Redução do peso corporal	“A semaglutida injetável, trouxe resultados importantes de controle de peso, com perda superiores a 10-15% do peso corporal de uma

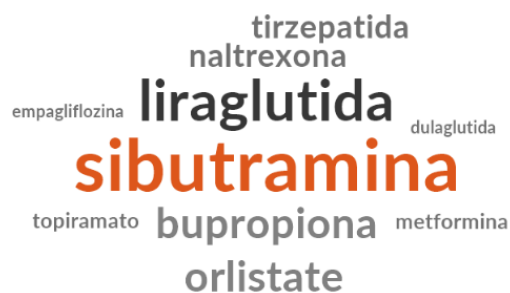
Efeitos positivos e facilidades	Diminuição do risco cardiovascular	Controle da pressão arterial	grande maioria de pacientes tratados por mim. Associado à redução de glicemia, pressão arterial, esteatose hepática e colesterol LDL. Marcando assim uma redução importante de muitos fatores de risco cardiovascular para os pacientes.” (Profissional de saúde)
		Redução do colesterol	“Em um período de 3 meses de tratamento houve redução de 11% no peso (139kg para 124kg), 10% na glicemia em jejum (91mg/dL para 82mg/dL) e 9% na hemoglobina glicada (5,5% para 5,0%). Além de redução significativa na pressão arterial sistólica e valores de colesterol e suas frações.” (Paciente)
		Controle glicêmico	
	Redução da esteatose hepática		“Uma melhora absurda no meu peso e taxas que estavam altíssimas inclusive diminuindo minha gordura no fígado.” (Paciente)
	Inibição do apetite		“inibe consideravelmente a fome, ajudando assim na parte psicológica pra não comer em exagero. Dá saciedade rápido.” (Paciente)
	Aumento da sensação de saciedade		“Emagrecimento com a diminuição do apetite e sensação de saciedade ao comer, passei de 114 quilos para 100 quilos em 6 meses, apenas com a medicação, pois não realizei os exercícios conforme orientação médica.” (Paciente) “Saciedade e melhor controle da vontade de comer doces. diminuição da fome. Emagrecimento de 4 kg em 2 semanas.” (Paciente)
	Melhora da qualidade de vida		“[...] Melhora significativa na qualidade de vida, consegui começar a fazer atividade física que meu excesso de peso impedia por lesões e dores acentuadas.” (Paciente) “A perda de peso me dando uma qualidade de vida melhor.” (Paciente)
	Comodidade posológica		“Facilidade no uso da medicação: uma aplicação subcutânea um vez por semana. Isso garantiu minha adesão o tratamento, que foi tomado com tranquilidade e sem esquecer as doses semanais. Alcancei importante perda de peso, e maior disposição para as tarefas diárias.” (Paciente) “semaglutida fácil de aplicar por ser uma vez por semana excelente resultado na perda de peso e controle da glicose [...]” (Profissional de saúde)

Efeitos negativos e dificuldades	Alto custo	Dificuldade de acesso	“Valor extremamente caro e fora da realidade pra mim juntei dinheiro durante muito tempo pra comprar uma única caneta.” (Paciente)
		Dificuldade de adesão do tratamento	“Somente o semaglutida para o tratamento da obesidade emagreci 10 kilos mais tive que parar o medicamento por falta de dinheiro.” (Paciente)
			“Perdi 12 kilos em 48 dias mas não tive condições financeiras de continuar eu imc é de 50 obesidade grau 3 [...]” (Paciente)
		Recuperação de peso por descontinuidade de uso	“Pacientes com reganho de peso por não conseguirem arcar com a medicação em longo prazo.” (Profissional de saúde)
	Eventos adversos manejáveis		“Náuseas e constipação intestinal.” (Profissional de saúde) “[...] Efeitos colaterais mais comuns náuseas e alterações digestivas, facilmente controláveis na grande maioria dos casos.” (Profissionais de saúde) “No início apenas enjoos leves, porém passou com 15 dias.” (Paciente) “Estou enjoada com o intestino preso, as vezes com desconforto abdominal.” (Paciente) “efeito colateral transitório de náusea e vomito.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 47/2025, Conitec.

Sobre a experiência com outras tecnologias para tratamento da condição de saúde, houve citação à efetividade e à disponibilidade da cirurgia bariátrica no SUS, contudo, os participantes enfatizaram nomeadamente as terapias farmacológicas, com destaque para sibutramina, liraglutida, bupropiona, orlistate, naltrexona, tizerpatida, metmorfina, topiramato, empaglifozina e dulaglutida (Figura 11).

Figura 11. Frequência de outros medicamentos para obesidade citados pelos respondentes.



Fonte: CP nº 47/2025, Conitec.

Foram citados efeitos positivos e facilidades referentes, sobretudo, aos medicamentos naltrexona, bupropiona, orlistate, sibutramina, metformina e liraglutida, sendo mencionadas a perda de peso e a inibição de apetite. Cabe ressaltar que, na opinião dos participantes, tais resultados são limitados e menos efetivos em comparação aos da tecnologia avaliada. Quanto aos efeitos negativos e dificuldades, foram reportados o alto custo dos medicamentos e os múltiplos eventos adversos a eles associados, tidos como causadores de intolerabilidade e de desconfortos que, segundo os respondentes, concorrem para a descontinuidade do tratamento (Quadro 12).

Quadro 12. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 47/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados a outras tecnologias para tratamento da obesidade.

Efeitos	Categorias	Tecnologias	Trechos ilustrativos
Efeitos positivos e facilidades	Redução de peso corporal	naltrexona, bupropiona, orlistate, sibutramina, metformina e liraglutida	“Perda de peso, mas em bem menor escala que o da semaglutida.” (Paciente) “Perda de peso e benefícios mais modestos.” (Profissional de saúde)
	Inibição de apetite	naltrexona, bupropiona, orlistate, liraglutida	“Diminuição da fome.” (Paciente) “Diminuição da fome e da ansiedade.” (Paciente) “Também levaram a redução do apetite, mas no geral com perdas de peso mais modestas.” (Profissional de saúde)
Efeitos negativos e dificuldades	Alto custo	naltrexona, bupropiona, orlistate, tizerpatida, liraglutida	“o tirzepatida possui maior poder para redução de peso e tratamento da obesidade, porém o custo é mais elevado.” (Paciente) “Tratamento caro é não pude manter.” (Paciente)

	Eventos adversos intensos	metformina, sibutramina, orlistate, bupropiona, naltrexona	“Muitos efeitos colaterais, motivo pelo qual os pacientes não continuavam o tratamento. Aumento da pressão arterial, Aumento da irritabilidade e nervosismo.” (Profissional de saúde) “Existe a perda de peso, bem reduzida, mas muitos outros efeitos colaterais que não estimulam a manutenção desses medicamentos.” (Profissional de saúde) “A sibutramina causa insônia, coração acelerado. O naltrexona, bupropiona causa insônia, dores de cabeça e irritabilidade.” (Paciente)
--	---------------------------	--	--

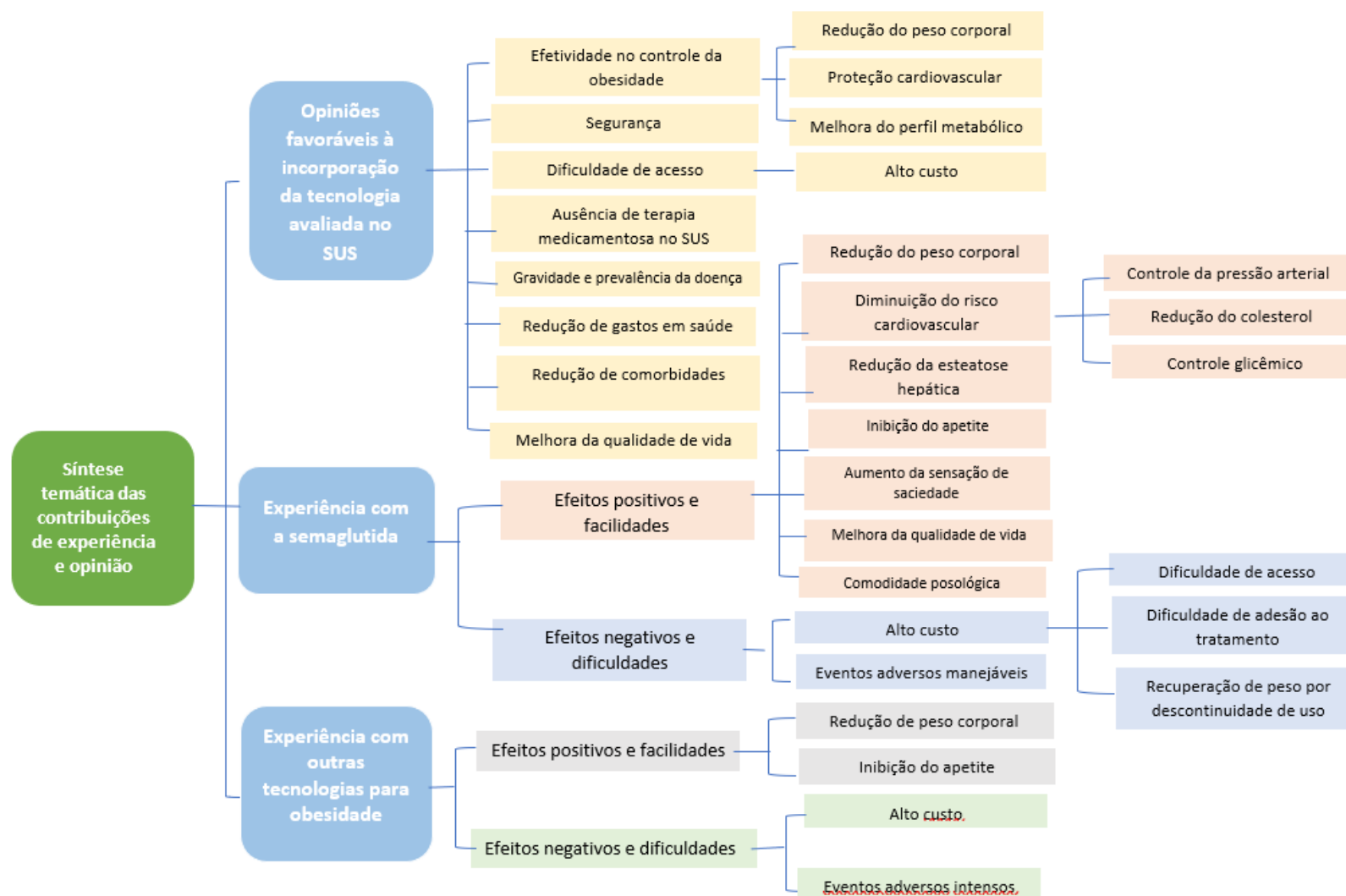
Fonte: CP nº 47/2025, Conitec.

Diante do exposto, cabe dizer que, em prol da incorporação da tecnologia em análise foram enfatizados aspectos concernentes à indisponibilidade de tratamento medicamentoso no SUS para a condição de saúde, à potencialidade de redução de gastos em saúde com abordagens às comorbidades relacionadas à condição de saúde e ao alto custo do medicamento (Figura 12).

Ademais, detectou-se a convergência entre alguns argumentos favoráveis à incorporação da semaglutida e os seus efeitos positivos e facilidades, com destaque para a efetividade no controle da obesidade, sobretudo, no que diz respeito à perda de peso e à proteção cardiovascular. A dificuldade de acesso e de manutenção do tratamento vinculadas ao alto custo da tecnologia e os eventos adversos gastrointestinais administráveis foram indicados como aspectos negativos (Figura 12). Destes aspectos, a efetividade e o alto custo da tecnologia estão articulados à discussão do Comitê de Medicamentos.

Em contraste, na experiência com outros medicamentos para a condição de saúde, houve menção às limitações dos seus benefícios e à ocorrência de eventos adversos mais graves e abrangentes do que aqueles atribuídos à semaglutida, os quais configuram-se como barreiras de adesão ao tratamento, além do alto custo dessas tecnologias farmacológicas não disponíveis no sistema público de saúde (Figura 12).

Figura 12. Mapa temático das contribuições recebidas na Consulta Pública nº 47/2025 - Semaglutida para o tratamento de pacientes com obesidade graus II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular.



Fonte: CP nº 47/2025, Conitec

14.2 Contribuições para o tópico evidências científicas

Foram analisadas 124 contribuições que apresentaram informações pertinentes ao tópico evidências científicas, após exclusão das células vazias ou sem informações válidas preenchidas, ou preenchidas apenas com respostas como “não”, “sim”. A maioria (122; 98,4%) dessas contribuições foram discordantes da recomendação preliminar, apoiando a incorporação da tecnologia no SUS.

Diversas contribuições reforçaram a eficácia e a segurança da tecnologia, mencionando os estudos já incluídos no parecer. Ainda, em quinze contribuições foram citados ou enviados 17 diferentes estudos, os quais não foram elegíveis para serem incluídos na revisão sistemática, por diferentes motivos: tipo de publicação (n=6); desenho de estudo (n=4); população sem doença cardiovascular prévia estabelecida (n=7).

Algumas contribuições destacaram que **a obesidade não possui uma linha de cuidado no SUS que inclua medidas farmacológicas**, sendo seu manejo restrito à mudança de estilo de vida e tratamento cirúrgico, o que pode ser evidenciado nos comentários a seguir:

- World Obesity Federation: *‘A obesidade não possui dentro do SUS de uma linha de cuidado clara, com exceção de projetos isolados de mudança de estilo de vida, que é incapaz de levar à perda de peso superior a 10% do peso em 90% dos indivíduos, e tem uma eficácia média de 3kgs no longo prazo.’*

- ABESO, SBD e SBEM: *“No SUS, apenas o tratamento cirúrgico é oferecido, e com longa fila de espera; o que está disponível é uma assistência que afasta os pacientes do SUS.....há desassistência aos pacientes obesos. ”*

- Fórum CCNTs: *‘Atualmente, o SUS não dispõe de opções medicamentosas incorporadas para o manejo da obesidade, limitando-se a intervenções comportamentais e à cirurgia bariátrica. Essa limitação evidencia uma lacuna significativa na linha de cuidado...’*

Em uma contribuição da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás foi apresentada justificativa para a **limitação da evidência clínica disponível para a população-alvo**: *“Embora a eficácia nos subgrupos com IMC ≥ 35 kg/m² não tenha sido estatisticamente significativa, o número de eventos pode ter sido insuficiente para detectar diferenças robustas.... o impacto cardiovascular da perda de peso é diretamente proporcional à magnitude dessa perda. A ausência de efeito estatisticamente significativo da semaglutida nos subgrupos com IMC ≥ 35 kg/m² no SELECT pode estar relacionada ao fato de que apenas uma minoria atingiu a perda de peso crítica para proteção cardiovascular, destacando a necessidade de estratégias mais intensivas ou combinadas para essa população.”*

Em outra contribuição desta mesma secretaria, foi abordada a **necessidade de definição de critérios clínicos** para uso adequado da tecnologia: *“Para uso da semaglutida no SUS, há a necessidade de definição de critérios clínicos*

relacionados à interrupção do tratamento caso o paciente não atinja uma perda ponderal mínima em 6 e 12 meses, e tempo de tratamento mínimo de 2 anos.”

Além disso, duas contribuições manifestaram **posição contrária à incorporação** da tecnologia. Na contribuição da Medtronic, destacou-se que *“o Ministério da Saúde já oferece tratamento para a obesidade, que é a cirurgia bariátrica laparoscópica, minimamente invasiva, aprovada pela CONITEC e incorporada no SUS em 2017”*. Na outra contribuição desfavorável advinda da Secretaria de Saúde de Pernambuco, a justificativa apresentada foi a *“limitação da evidência clínica para a população-alvo da proposta; razão de custo-efetividade e impacto orçamentário desfavoráveis; ausência de estrutura adequada na rede SUS para uso racional da tecnologia”*. Foi ressaltado que *“a incorporação da semaglutida sem preparação da rede pode resultar em uso inadequado, baixa adesão, reganho de peso e judicialização, havendo a necessidade primária de reestruturação da rede de atenção, com ampliação da equipe multiprofissional.”*

14.3 Contribuições para o tópico estudos econômicos

Foram analisadas 76 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 discordantes da recomendação preliminar, apoiando a incorporação da tecnologia no SUS).

Houve diversas contribuições destacando que a **obesidade** é uma doença crônica, em crescimento alarmante, associada a múltiplas comorbidades. Ressaltaram ainda que, apesar do **custo elevado do medicamento**, que **dificulta a acessibilidade do tratamento para múltiplos brasileiros**, o tratamento com a semaglutida pode **gerar economia a longo prazo** ao reduzir complicações graves, internações e incapacidades que oneram o SUS. Como evidenciado no comentário a seguir:

- *Trata-se de um medicamento de alto custo, há muitas prescrições que não são atendidas devido ter um valor que sai da realidade financeira daqueles que precisam fazer uso em benefícios da saúde.*
- *Apesar de ser um medicamento de custo elevado, a única chance de muitas pessoas poderem ter acesso ao medicamento é através do SUS. Muitos indivíduos estão aguardando, ainda, consultas básicas com clínicos para encaminhamento à endócrino e nutricionista. Intervenções do estilo de vida, na grande maioria das vezes, não são suficientes. É fundamental o amparo farmacológico e atendimento da equipe multidisciplinar.*
- *A incorporação da semaglutida pode representar economia a médio e longo prazo ao reduzir custos com internações, medicamentos para comorbidades e complicações associadas à obesidade grave. O custo inicial do medicamento é compensado pela diminuição do uso de recursos hospitalares e pela melhora da qualidade de vida e produtividade dos pacientes.*

- *A realidade financeira da maioria dos pacientes impede o acesso à medicação, cujo custo mensal pode ultrapassar R\$ 1.000,00. Tal valor é inviável para a maior parte da população que depende exclusivamente do SUS.*

Algumas contribuições citaram **estudos científicos e relatos de experiências clínicas** que demonstram que a semaglutida promove perda de peso significativa, melhora fatores de risco, além de reduzir a necessidade de outros medicamentos, o que pode contribuir para a diminuição da sobrecarga sobre o SUS.

Adicionalmente, foram mencionados **estudos que abordam o alto custo da condição clínica (obesidade) e estudos internacionais que demonstram a custo-efetividade da semaglutida 2,4 mg** para o manejo da obesidade e de comorbidades como diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares sob a perspectiva dos sistemas públicos de saúde e da sociedade, especialmente quando se considera a prevenção de eventos graves, a redução do uso de outros medicamentos e o aumento da produtividade. Por outro lado, a Medtronic, abordou que os medicamentos *anti-GLP1* não são custo-efetivos comparados a cirurgia bariátrica laparoscópica.

- *Medtronic: Comparada aos medicamentos anti-GLP1 (semaglutida e liraglutida) avaliados pela CONITEC nesta ocasião, a cirurgia bariátrica laparoscópica mostra-se custo-efetiva. Um estudo sobre a comparação de custos dos medicamentos versus procedimento cirúrgico publicado em 2024, examinou os custos iniciais e de longo prazo dos anti-GLP-1 em comparação com a cirurgia bariátrica. Os autores compararam os preços médios nacionais de varejo de 2023 para medicamentos anti-GLP-1 com as estimativas de custos cirúrgicos de 2015, ajustadas pela inflação. Em seguida, calcularam o custo acumulado da medicação a longo prazo em relação ao custo fixo de cada cirurgia, calculando assim os "pontos de equilíbrio" (quando os custos da medicação se igualam aos custos da cirurgia). Os resultados revelaram um insight crucial: para alguns anti-GLP-1, como liraglutida e semaglutida, o alto custo do uso contínuo supera o custo da cirurgia em Y de Roux em menos de um ano e da gastrectomia vertical em nove meses.*

Com relação à **duração do tratamento**, uma contribuição destacou que em muitos casos, o tratamento é contínuo, cuja interrupção pode levar ao reganho de peso, reforçando a importância do acompanhamento por equipe multidisciplinar para garantir resultados duradouros e maior efetividade clínica. Já outra contribuição destacou que, embora o uso da semaglutida geralmente seja contínuo, ele não precisa ser vitalício. A ABESO/SBD/SBEM que destacou que pode ser uma estratégia útil.

- *Gostaria de acrescentar que apesar do tratamento ser contínuo, ele não é para o resto da vida. Entendo que o paciente precisa estar com acompanhamento médico, mas após atingir o peso ideal, no meu caso, iniciamos o "desmame". E atualmente não estou mais tomando a medicação, entretanto mantive o estilo de vida mais saudável com prática de exercícios e alimentação mais adequada.*

- *A análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante mostra uma razão custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 34 mil por AVAQ, dentro dos limites aceitos. As projeções elevadas do NATS derivam de pressupostos irreais, como o uso contínuo e irrestrito da medicação, sem considerar a interrupção em não respondedores. Propõe-se que a análise de impacto orçamentário (AIO) seja refeita considerando: (i) suspensão de até 89% dos pacientes aos 6 meses por não atingirem 10% de perda ponderal, conforme o estudo SELECT, (ii) limite de dois anos para o uso da semaglutida, (iii) implementação de abordagem multiprofissional intensiva durante 5 anos, e (iv) adoção de uma difusão gradual conforme a capacidade de absorção do SUS. Alternativamente, o NATS poderia simular cenários baseados no estudo SELECT, considerando um regime de 4 anos de tratamento para a minoria (11%) que apresenta resposta adequada. Tais ajustes reduzirão significativamente o impacto orçamentário estimado e tornarão a tecnologia viável para implementação responsável e escalonada. Essa abordagem permitirá ao SUS ampliar o acesso a tratamentos eficazes e custo-efetivos, com controle rigoroso de indicações e desfechos, garantindo a sustentabilidade financeira do sistema e promovendo equidade no cuidado de pacientes com obesidade grave e alto risco cardiovascular.*
- ABESO/SBD/SBEM: *A obesidade é uma doença crônica e assim é a recomendação de tratamento para a maioria dos pacientes, uma vez que após a interrupção do medicamento observa-se recidiva de peso e das comorbidades. A indicação da demandante para uso por dois anos foi baseada na recomendação do National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Essa não é a opção ideal, mas pode ser útil para um percentual de pacientes que mantém a perda ponderal mesmo após interrupção do uso, como observado em estudo com tirzepatida, no qual 17% dos pacientes que interromperam o uso da medicação mantiveram o peso perdido. Estudos com uso intermitente de alguns medicamentos chegam a mostrar eficácia semelhante ao uso contínuo para a perda de peso.*

Algumas contribuições destacaram **a possibilidade de redução do preço da semaglutida** após o vencimento da patente previsto para 2026. Adicionalmente, algumas contribuições sugeriram **estratégias para incorporação da tecnologia**, como evidenciado a seguir:

- Vozes do Advocacy - Federação das Associações e institutos de Diabetes e Obesidade: *Mesmo que o investimento apresentado pela NovoNordisk seja de R\$34.000, 00 ao ano por ano de vida, sabemos que há outras empresas interessadas em fabricar o medicamento no Brasil e que há uma tendência de queda do valor, com a quebra da patente, que precisa ser levada em consideração por todos*
- *A tecnologia apresenta custo-efetividade favorável com ICER abaixo de 3x o PIB per capita/QALY, conforme parâmetros de aceitabilidade para incorporação no SUS. A previsão de vencimento de patente da semaglutida em 2026 projeta futura redução de preço e expansão de acesso., , Sugere-se sua inclusão no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), com protocolo de uso restrito, metas terapêuticas semestrais e*

suspensão em caso de não resposta clínica. O modelo de incorporação adotado por países como Reino Unido, Canadá e Dinamarca pode ser replicado, assegurando sustentabilidade financeira, monitoramento e acesso justo.

- No Brasil, embora o custo mensal da semaglutida ainda seja elevado no mercado privado, sua incorporação no SUS ou planos de saúde suplementar poderá tornar-se viável mediante negociação de preços baseados em volume, acordos de compartilhamento de risco e inclusão em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs) bem definidos, com critérios rigorosos de elegibilidade e acompanhamento.
- Sugere-se que a Conitec considere modelos de estratificação de risco e estratégias de incorporação escalonada, com reavaliação periódica de desfechos e impacto orçamentário real.
- Secretaria de Saúde de Pernambuco: Neste sentido, o uso futuro da tecnologia poderia ser viabilizado mediante a adoção de instrumentos como acordos de compartilhamento de risco (Risk-Sharing Agreements), que vêm sendo empregados por sistemas públicos em países como Reino Unido, Itália e Canadá, visando alinhar o pagamento à efetividade real da intervenção.

Ainda a empresa fabricante Novo Nordisk enviou uma proposta de desconto de 30% do preço de fábrica, conforme apresentado na tabela a seguir. Adicionalmente trouxeram a seguinte contribuição destacando a possibilidade de desconto adicional.

- Novo Nordisk: Com o objetivo de garantir previsibilidade orçamentária ao Ministério da Saúde para a sugerida incorporação, a Novo Nordisk destaca o compromisso de que oferecerá um desconto adicional em forma de bonificação de produto caso a Comissão considere a incorporação de semaglutida e o número de pacientes em tratamento seja superior ao estimado nessa proposta, tanto no cenário da população total (inicialmente submetida) como no cenário da população em prevenção secundária pós infarto.

Tabela 18. Preço do medicamento previamente adotado e preço com desconto enviado pelo demandante

Apresentações	PMVG 18% (R\$)	PF 18% (R\$)	Preço adotado no modelo anterior (R\$)	Preço com desconto (R\$)
0,68 MG/ML SOL INJ SC CT 1 CAR VD TRANS X 1,5 ML + 1 SIST APLIC PLAS + 4 AGULHAS NOVOFINE PLUS	761,42	970,33	727,25	679,23
1,34 MG/ML SOL INJ SC CT 1 CAR VD TRANS X 1,5 ML + 1 SIST APLIC PLAS + 4 AGULHAS NOVOFINE PLUS	761,42	970,33	727,25	679,23
1,34 MG/ML SOL INJ SC CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS + 4 AGULHAS NOVOFINE PLUS	761,42	970,33	727,25	679,23
2,27 MG/ML SOL INJ SC CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS + 4 AGULHAS NOVOFINE PLUS	1.140,53	1.453,46	1.090,10	1.017,42

3,2 MG/ML SOL INJ SC CT 1 CAR VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS + 4 AGULHAS NOVOFINE PLUS	1.466,96	1.869,45	1402,09	1.308,62
--	----------	----------	---------	----------

Legenda: PMVG: preço Máximo de Venda ao Governo; PF: preço de fábrica.

Com estes novos valores as análises foram refeitas, e conforme modelo do demandante, foi ajustado as probabilidades dos anos com o uso de semaglutida contínuo. Os novos resultados são apresentados na tabela a seguir.

Tabela 19. Razão custo-efetividade incremental calculado com base no novo valor

Comparadores	Custo	QALY	RCEI
Considerando 2 anos de tratamento com semaglutida			
Semaglutida 2,4 mg associada às medidas usuais de estilo de vida	R\$ 91.537,50	9,98	R\$ 28.755,27
Medidas de estilo de vida	R\$ 73.840,43	9,37	
Incremental	R\$ 17.697,08	0,62	
Considerando tratamento contínuo com semaglutida			
Semaglutida 2,4 mg associada às medidas usuais de estilo de vida	R\$ 248.859,80	11,52*	R\$ 81.433,83
Medidas de estilo de vida	R\$ 73.840,43	9,37	
Incremental	R\$ 175.019,38	2,15	

Nota: *Conforme modelo do demandante, foi ajustado as probabilidades dos anos com o uso de semaglutida contínuo, alterando o valor de QALY da intervenção.

Ainda o demandante enviou nova proposta de população elegível - incluindo apenas pacientes em prevenção secundária – pós infarto, como evidenciado na tabela a seguir.

Tabela 20. População estimada conforme nova proposta pelo demandante

Tratamento	2026	2027	2028	2029	2030
Pacientes com ≥45 anos	77.875.140	79.814.101	81.729.716	85.472.779	85.472.779
Pacientes em prevenção secundária no SUS pós infarto (1,08%)	841.052	861.992	882.681	903.107	923.106
Pacientes sem diabetes (71%) (39)	597.147	612.015	626.703	641.206	655.405
Pacientes com IMC ≥ 35 kg/m² (8,1%) (7) (POPULAÇÃO PROPOSTA: Pacientes com obesidade grau II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e pós-infarto)	48.369	49.573	50.763	51.938	53.088

O demandante trouxe os seguintes resultados para a nova análise de impacto orçamentário, como mostrado na figura a seguir. Destaca-se que para este cálculo foi considerado outros custos além do custo da tecnologia.

Tempo de tratamento	População	RCEI	IO incremental (5 anos)
Uso contínuo	IMC ≥ 35 , idade ≥ 45 a, sem diabetes, com histórico de DCV	R\$ 71.616,19	6,3 bilhões
Uso contínuo	População restrita (IMC ≥ 35 , idade ≥ 45 a, sem diabetes, em prevenção secundária pós infarto)	R\$ 71.616,19	1,9 bilhão
2 anos de tratamento	IMC ≥ 35 , idade ≥ 45 a, sem diabetes, com histórico de DCV	R\$ 30.871,09	3,6 bilhões
2 anos de tratamento	População restrita (MC ≥ 35 , idade ≥ 45 a, sem diabetes, em prevenção secundária pós infarto)	R\$ 30.871,09	1 bilhão

Figura 13. Resumo cenário de tempo de tratamento, população elegível e respectivas RCEI e impacto orçamentário incremental em 5 anos – Realizado pelo demandante

Fonte: contribuição de consulta pública

Desta forma, o Nats refez o impacto orçamentário considerando o novo valor, incluindo somente o custo da tecnologia. Nas tabelas 21 e 22 são apresentados os novos resultados obtidos para o subgrupo proposto.

Tabela 21. Análise realizada pelo Nats, considerando novo valor da tecnologia, incluindo pacientes com obesidade grau II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular estabelecida (população apresentada anteriormente)

Cenário	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Acumulado em cinco anos
Cenário base (20% a 70%)						
Tratamento por 2 anos	367.151.697	665.637.948	601.813.833	530.125.421	451.347.372	2.616.076.271
Tratamento contínuo	367.151.697	665.637.948	976.090.445	1.201.417.502	1.433.352.709	4.643.650.301
Cenário com difusão lenta (20% a 50%)						

Tratamento por 2 anos	367.151.697	665.637.948	409.151.553	230.705.742	239.038.803	1.911.685.743
Tratamento contínuo	367.151.697	665.637.948	783.428.166	901.997.824	1.024.643.072	3.742.858.706
Cenário com difusão rápida (20% a 100%)						
Tratamento por 2 anos	367.151.697	712.674.593	699.057.762	730.446.123	962.385.988	3.471.716.163
Tratamento contínuo	367.151.697	712.674.593	1.073.334.374	1.449.687.639	2.042.591.858	5.645.440.161

Tabela 22. Análise realizada pelo Nats, considerando novo valor da tecnologia, incluindo pacientes com obesidade grau II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e pós-infarto (nova população proposta)

Cenário	2026 (R\$)	2027 (R\$)	2028 (R\$)	2029 (R\$)	2030 (R\$)	Acumulado em cinco anos
Cenário base (20% a 70%)						
Tratamento por 2 anos	122.081.895	221.330.432	200.108.836	176.275.287	150.078.922	869.875.372
Tratamento contínuo	122.081.895	221.330.432	324.559.842	399.485.753	476.605.542	1.544.063.464
Cenário com difusão lenta (20% a 50%)						
Tratamento por 2 anos	122.081.895	221.330.432	136.046.697	76.714.645	79.483.797	635.657.465
Tratamento contínuo	122.081.895	221.330.432	260.497.703	299.925.111	340.705.093	1.244.540.233
Cenário com difusão rápida (20% a 100%)						
Tratamento por 2 anos	122.081.895	236.970.526	232.443.416	242.884.489	320.004.973	1.154.385.300
Tratamento contínuo	122.081.895	236.970.526	356.894.422	482.038.560	679.184.255	1.877.169.658

14.4 Considerações pós-consulta pública

Na análise qualitativa das contribuições foram enfatizados aspectos concernentes à indisponibilidade de tratamento medicamentoso no SUS para a condição de saúde, à potencialidade de redução de gastos em saúde com abordagens às comorbidades relacionadas à condição de saúde e ao alto custo do medicamento. Ademais, detectou-se a convergência entre alguns argumentos favoráveis à incorporação da semaglutida e os seus efeitos positivos e facilidades, com destaque para a efetividade no controle da obesidade, sobretudo, no que diz respeito à perda de peso e à proteção cardiovascular. A dificuldade de acesso e de manutenção do tratamento vinculadas ao alto custo da tecnologia e os eventos adversos gastrointestinais administráveis foram indicados como aspectos negativos.

As contribuições recebidas quanto às evidências científicas ressaltaram o potencial benefício clínico da tecnologia para os pacientes. Algumas destacaram que, no contexto do SUS, a obesidade não dispõe de uma linha de cuidado

estruturada, limitando-se a intervenções comportamentais e à cirurgia bariátrica, sendo necessária a inclusão de opções farmacológicas. Também foi enfatizada a importância de estabelecer critérios clínicos para o uso adequado da tecnologia. Uma das contribuições manifestou posição contrária à incorporação da semaglutida, argumentando que a rede do SUS carece de estrutura adequada para garantir o uso racional da tecnologia. Outra, igualmente contrária, apontou a cirurgia bariátrica laparoscópica como alternativa para essa população. As contribuições no tópico estudos econômicos destacaram que a obesidade impõe custos elevados ao SUS, e o tratamento com semaglutida, considerado oneroso para pacientes dificultando o acesso a este tratamento, pode gerar economias futuras ao prevenir complicações. Além disso, foi proposta uma redução de 30% do preço de fábrica, resultando em uma razão custo-efetividade incremental de R\$28.755/QALY para o tratamento por 2 anos, e de R\$81.433/QALY ao considerar o tratamento contínuo. O impacto orçamentário acumulado em 5 anos, para o cenário base (20% a 70%) para pacientes com obesidade grau II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular estabelecida seria de R\$ 2.616.076.271 e R\$ 4.643.650.301, enquanto para pacientes com obesidade grau II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e pós infarto seria de R\$ 869.875.372 e R\$ 1.544.063.464, considerando a duração do tratamento de 2 anos e contínuo respectivamente.

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 de medicamentos discutiu sobre as incertezas do tempo de uso da semaglutida, o que poderia levar a um benefício temporário quando utilizado apenas por 2 anos, e a necessidade de definir um cuidado integrado juntamente com a equipe multiprofissional para o tratamento da obesidade. Também foi discutido sobre a proposta de restrição da população feita pelo demandante, e a dificuldade em definir qual subgrupo teria maior benefício no uso da tecnologia. O elevado impacto orçamentário incremental devido à alta prevalência da doença também foi destacado. Além disso, foi pontuado pelos membros do comitê que as análises das evidências sugerem que o controle da obesidade por meio de medicamentos, em termos populacionais, requer integração com outras ações 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 semaglutida para o tratamento de pacientes com obesidade grau II e III ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$), sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular estabelecida. Para essa recomendação, considerou-se principalmente os elevados valores de impacto orçamentário incremental, associados as incertezas no tempo de uso da tecnologia e à necessidade de implementação de ações integradas no cuidado do paciente, visto que as evidências indicam que o manejo

farmacológico da obesidade, em âmbito populacional, deve estar necessariamente integrado a outras estratégias complementares. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1033/2025.

17. REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes brasileiras de obesidade 2016: ABESO; 2016.
2. Organização Mundial da Saúde (OMS). Obesity and Overweight [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 18 de março de 2025
3. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico, Volume 55, Nº 07. 2024.
4. P. Salminen, Kow L., Aminian A., Kaplan L. M., Nimeri A., Prager G., et al. IFSO Consensus on Definitions and Clinical Practice Guidelines for Obesity Management-an International Delphi Study. *Obes Surg.* 2024;34(1):30-42.
5. S. Wharton, Lau D. C. W., Vallis M., Sharma A. M., Biertho L., Campbell-Scherer D., et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 2020;192(31):E875-E91.
6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Relatório de Recomendação Nº 567: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas sobre Sobrepeso e Obesidade em Adultos 2020.
7. J. M. Estivaleti, Guzman-Habinger J., Lobos J., Azeredo C. M., Claro R., Ferrari G., et al. Time trends and projected obesity epidemic in Brazilian adults between 2006 and 2030. *Sci Rep.* 2022;12(1):12699.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 3, Anexo IV - Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas, Anexo 3. Diretrizes gerais para o tratamento cirúrgico da obesidade e acompanhamento pré e pós-cirurgia bariátrica [Internet]. 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0003_03_10_2017.html#ANEXO1ANEXOIV. Acesso em: 18 de março de 2025
9. A. M. Chao, Tronieri J. S., Amaro A., Wadden T. A. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends Cardiovasc Med.* 2023;33(3):159-66.
10. H. C. Tan, Dampil O. A., Marquez M. M. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2022;37(2):65-72.
11. Novo Nordisk. Bula Profissional – Wegovy [Internet]. 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Wegovy>. Acesso em: 18 de março de 2025
12. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA SECTICS/MS No 7, DE 28 DE FEVEREIRO DE 2024 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Mellito Tipo 2 [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saps/ecv/publicacoes/protocolo-clinico-de-diretrizes-terapeuticas-pcdt-para-diabetes-mellitus-tipo-ii/view>. Acesso em: 20 de março de 2025
13. Mourad Ouzzani, Hammady Hossam, Fedorowicz Zbys, Elmagarmid Ahmed. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews.* 2016;5(1):210.
14. M. J. Page, McKenzie J. E., Bossuyt P. M., Boutron I., Hoffmann T. C., Mulrow C. D., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
15. J. Deanfield, Verma S., Scirica B. M., Kahn S. E., Emerson S. S., Ryan D., et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet.* 2024;404(10454):773-86.
16. A. M. Lincoff, Brown-Frandsen K., Colhoun H. M., Deanfield J., Emerson S. S., Esbjerg S., et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221-32.
17. J. A. C. Sterne, Savovic J., Page M. J., Elbers R. G., Blencowe N. S., Boutron I., et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898.
18. H.; Brožek Schünemann, J.; Guyatt, G.; Oxman, A. . GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. The GRADE Working Group, [Internet]. 2013. Disponível em: <https://book.grade.pro.org/>. Acesso em:
19. H. M. Colhoun, Lingvay I., Brown P. M., Deanfield J., Brown-Frandsen K., Kahn S. E., et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med.* 2024;30(7):2058-66.

20. S. E. Kahn, Deanfield J. E., Jeppesen O. K., Emerson S. S., Boesgaard T. W., Colhoun H. M., et al. Effect of Semaglutide on Regression and Progression of Glycemia in People With Overweight or Obesity but Without Diabetes in the SELECT Trial. *Diabetes Care*. 2024;47(8):1350-9.
21. I. Lingvay, Brown-Frandsen K., Colhoun H. M., Deanfield J., Emerson S. S., Esbjerg S., et al. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obesity (Silver Spring)*. 2023;31(1):111-22.
22. D. H. Ryan, Lingvay I., Deanfield J., Kahn S. E., Barros E., Burguera B., et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nat Med*. 2024;30(7):2049-57.
23. B. M. Scirica, Lincoff A. M., Lingvay I., Bogdanski P., Buscemi S., Colhoun H., et al. The Effect of Semaglutide on Mortality and COVID-19-Related Deaths: An Analysis From the SELECT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(17):1632-42.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. ed. Brasília: DF; 2014. 132 p.
25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Semaglutide for managing overweight and obesity [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta875/chapter/1-Recommendations>. Acesso em: 18 de março de 2025
26. M. Santos, Monteiro A. L., Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):162.
27. R. Hainsworth, Thompson A. J., Guthrie B., Payne K., Rogers G. International Systematic Review of Utility Values Associated with Cardiovascular Disease and Reflections on Selecting Evidence for a UK Decision-Analytic Model. *Med Decis Making*. 2024;44(2):217-34.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Empagliflozina no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e classe funcional NYHA II [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221111_relatorio_778_empagliflozina_insuficiencia_cardiaca_fer_final.pdf. Acesso em: 20 de março de 2025
29. J. Alvares, Almeida A. M., Szuster D. A., Gomes I. C., Andrade E. I., Acurcio Fde A., et al. [Factors associated with quality of life in patients in renal replacement therapy in Brazil]. *Cien Saude Colet*. 2013;18(7):1903-10.
30. P. Breeze, Gray L. A., Thomas C., Bates S. E., Brennan A. Estimating the impact of changes in weight and BMI on EQ-5D-3L: a longitudinal analysis of a behavioural group-based weight loss intervention. *Qual Life Res*. 2022;31(11):3283-92.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas [Internet]. 2023. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf. Acesso em: 17 outubro 2024
32. Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP [Internet]. 2025. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf. Acesso em: 20 de março de 2025
33. J. Safanelli, Vieira Lgdr, Araujo T., Manchope L. F. S., Kuhlhoff M. H. R., Nagel V., et al. The cost of stroke in a public hospital in Brazil: a one-year prospective study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(6):404-11.
34. D. V. Araujo, Tavares L. R., Verissimo R., Ferraz M. B., Mesquita E. T. [Cost of heart failure in the Unified Health System]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(5):422-7.
35. Dses Gouveia, Bignelli A. T., Hokazono S. R., Danucalov I., Siemens T. A., Meyer F., et al. Analysis of economic impact between the modality of renal replacement therapy. *J Bras Nefrol*. 2017;39(2):162-71.
36. Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220620_relatorio_oficina_limiares_2022.pdf. Acesso em: 20 de março de 2025
37. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para sistema de saúde no Brasil [Internet]. 2012. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf. Acesso em: 20 de março de 2025
38. M. J. Machline-Carrion, Girotto A. N., Nieri J., Pereira P. M., Monfardini F., Forestiero F., et al. Assessing statins use in a real-world primary care digital strategy: a cross-sectional analysis of a population-wide digital health approach. *Lancet Reg Health Am*. 2023;23:100534.

39. K. H. Mak, Vidal-Petiot E., Young R., Sorbets E., Greenlaw N., Ford I., et al. Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;28(16):1795-806.
40. Scottish Medicines Consortium (SMC). semaglutide (Wegovy) [Internet]. 2023. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/semaglutide-wegovy-full-smc2497/>. Acesso em: 18 de março de 2025
41. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation Semaglutide (Wegovy) [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0725%20Wegovy%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation-meta.pdf>. Acesso em: 18 de março de 2025.
42. Canada's Drug Agency (CDA). Semaglutide [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/semaglutide-2>. Acesso em: 18 de agosto de 2025.
43. Haute Autorité de Santé (HAS). WEGOVY (sémaglutide) - Obésité [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3562976/en/wegovy-semaglutide-obesite. Acesso em: 18 de março de 2025
44. ANVISA. Ensaios clínicos autorizados [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>. Acesso em: 16 de abril de 2025
45. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet]. 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>. Acesso em: 16 de abril de 2025
46. Cortellis Clarivate Analytics. “Drug Report” [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>. Acesso em: 16 de abril de 2025
47. ANVISA. Consultas [Internet]. 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: 16 de abril de 2025
48. European Medicines Agency (EMA). Página Inicial da EMA [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>. Acesso em: 16 de abril de 2025
49. Food and Drugs Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Acesso em: 16 de abril de 2025
50. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Página inicial NICE [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>. Acesso em: 16 de abril de 2025
51. Canada's Drug Agency (CDA). Página Inicial da CDA [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>. Acesso em: 16 de abril de 2025

APÊNDICE 1 -Patentes da semaglutida

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

- (1) Cortellis e *Orange book*: foram utilizadas as palavras chaves: ["\"semaglutide\""]
- (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 semaglutida, foram identificados 11 (onze) documentos patentários vigentes, porém os documentos de patentes (PI0414539, PI0607762, BR112013014942, BR112014015947 e BR112014023374) estão “*sub judice*” na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela A1.

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

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0414539 “ <i>sub judice</i> ”	Composto, composição farmacêutica, e, uso de um composto	Novo Nordisk A/S (DK)	17/09/2024	Diagnóstico, Análise e Ensaio
PI0607762 “ <i>sub judice</i> ”	Análogos de GLP-1, composição farmacêutica contendo os mesmos e uso de um composto	Novo Nordisk A/S (DK)	20/03/2026	Produto ^(a) ; Produto (Macromolécula) ^(b)
BR112013014942 “ <i>sub judice</i> ”	Composições sólidas para administração, e seus usos	Novo Nordisk A/S (DK)	16/12/2031	Formulação ^(c)
BR112014015947 “ <i>sub judice</i> ”	Dipeptídeo compreendendo um aminoácido não proteogênico e método para obtenção de um polipeptídeo final ou proteína.	Novo Nordisk A/S (DK)	20/12/2032	Processo ^(e)
BR112014023374 “ <i>sub judice</i> ”	Composições de peptídeos de glp-1, seu processo de preparação e seu uso para o tratamento de diabetes e obesidade	Novo Nordisk A/S (DK)	15/03/2033	Formulação ^(c)
PI0613926	Dispositivo de seringa para ejetar uma dose de medicamento	Novo Nordisk A/S (DK)	17/07/2026	Dispositivo ^(d)
PI0606607	Dispositivo de injeção portátil	Novo Nordisk A/S (DK)	20/01/2026	Dispositivo ^(d)
PI0919925	Mecanismo de seletor descendente para dispositivo de injeção	Novo Nordisk A/S (DK)	21/10/2029	Dispositivo ^(d)
BR112013031268	Polipeptídeos	Novo Nordisk A/S (DK)	08/06/2032	Produto (Macromolécula) ^(b)
BR112016008115	Análogos de glucagon acilados	Boehringer Ingelheim International GMBH (DE) / Zealand Pharma A/S (DK)	17/10/2034	Formulação ^(c) ; Processo ^(e) ; Produto (Macromolécula) ^(b)

BR112021016694	Processo para secagem por pulverização de uma solução de alimentação compreendendo semaglutida	Novo Nordisk A/S (DK)	13/03/2040	Formulação ^(c)
----------------	--	-----------------------	------------	---------------------------

^(a)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.; ^(b)Produto (Macromolécula)^(a) - Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos.; ^(c)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. ^(d)Dispositivo - Dispositivos para administração de medicamentos não consumidos com o medicamento (por exemplo, adesivos transdérmicos, inaladores, implantes); ^(e)Processo - Produção de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes.

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

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

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

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 08 de abr. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 08 de abr. de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 08 de abr. de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 08 de abr. de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 08 de abr. de 2025.

6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 08 de abr. de 2025.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 08 de abr. de 2025.

APÊNDICE 2 – Estratégia de busca elaborada pelo Nats em 07 de fevereiro de 2025

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
PubMed	#1 "Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists"[MH] OR "Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist*"[TIAB] OR "Glucagon Like Peptide 1 Receptor Agonist*"[TIAB] OR "GLP-1 Agonist*"[TIAB] OR "GLP 1 Agonist*"[TIAB] OR "GLP-1 Receptor Agonist*"[TIAB] OR "GLP 1 Receptor Agonist*"[TIAB] OR "GLP1 Agonist*"[TIAB] OR "GLP-1R Agonist*"[TIAB] OR "GLP 1R Agonist*"[TIAB] OR "GLP1R Agonist*"[TIAB] OR "Incretin Mimetic*"[TIAB] OR "GLP-1 Analog*"[TIAB] OR "GLP 1 Analog*"[TIAB] OR semaglutide[Supplementary Concept] OR semaglutide[TIAB] OR Wegovy[TIAB] OR Ozempic[TIAB] OR rybelsus[TIAB] #2 Obesity[MH] OR Obesity[TIAB] OR Overweight[MH] OR Overweight[TIAB] OR Obese*[TIAB] OR Obesities[TIAB] #3 (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) OR (((systematic review[TI] OR systematic literature review[TI] OR systematic scoping review[TI] OR systematic narrative review[TI] OR systematic qualitative review[TI] OR systematic evidence review[TI] OR systematic quantitative review[TI] OR systematic meta-review[TI] OR systematic critical review[TI] OR systematic mixed studies review[TI] OR systematic mapping review[TI] OR systematic cochrane review[TI] OR systematic search and review[TI] OR systematic integrative review[TI]) NOT comment[PT] NOT (protocol[TI] OR protocols[TI])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[TA] AND review[PT]) OR systematic review[PT] #4: #1 AND #2 AND #3	533
EMBASE	#1: 'glucagon like peptide 1 receptor agonist*' OR 'glp-1 agonist*' OR 'glp 1 agonist*' OR 'glp-1 receptor agonist*' OR 'glp 1 receptor agonist*' OR 'glp1 agonist*' OR 'glp-1r agonist*' OR 'glp 1r agonist*' OR 'glp1r agonist*' OR 'incretin mimetic*' OR 'glp-1 analog*' OR 'glp 1 analog*' OR semaglutide OR wegovy OR ozempic OR rybelsus:ti,ab #2: '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':ti,ab #3 'randomized controlled trial' OR (randomized AND controlled AND trial) OR 'systematic review' OR 'systematic literature review' OR 'systematic scoping review' OR 'systematic narrative review' OR 'systematic qualitative review' OR 'systematic evidence review' OR 'systematic quantitative review' OR 'systematic meta-review' OR 'systematic critical review' OR 'systematic mixed studies review' OR 'systematic mapping review' OR 'systematic cochrane review' OR ('systematic search' AND review) OR 'systematic integrative review' NOT comment NOT (protocol OR protocols) :ti,ab #4: #1 AND #2 AND #3	482
The Cochrane Library	#1: "Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists" OR "Glucagon Like Peptide 1 Receptor Agonists" OR "GLP-1 Agonists" OR "GLP 1 Agonists" OR "GLP-1 Receptor Agonists" OR "GLP 1 Receptor Agonists" OR "GLP1 Agonists" OR "GLP-1R Agonists" OR "GLP 1R Agonists" OR "GLP1R Agonists" OR "Incretin Mimetics" OR "GLP-1 Analogs" OR "GLP 1 Analogs" OR semaglutide OR Wegovy OR Ozempic OR rybelsus: ti,ab,kw #2: Obesity OR Overweight OR Obese OR Obeses OR Obesities: ti,ab,kw #3: #1 AND #2	29
LILACS	#1: mh:glucagon-like peptide-1 receptor agonists OR "Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists" OR "Glucagon Like Peptide 1 Receptor Agonists" OR "GLP-1 Agonists" OR "GLP 1 Agonists" OR "GLP-1 Receptor Agonists" OR "GLP 1 Receptor Agonists" OR "GLP1 Agonists" OR "GLP-1R Agonists" OR "GLP 1R Agonists" OR "GLP1R Agonists" OR "Incretin Mimetics" OR "GLP-1 Analogs" OR "GLP 1 Analogs" OR semaglutide OR Wegovy OR Ozempic OR rybelsus #2: Obesity OR Overweight OR Obese OR Obeses OR Obesities OR sobrepeso OR obeso OR obesidade #3: 1 AND #2	11

Fonte: Elaboração própria (2025)

APÊNDICE 3 – Lista dos estudos excluídos pelo Nats, com seus motivos de exclusão

Autor, Ano	Título	Motivo da exclusão
Abouzid et al., 2024	The efficacy and safety of GLP-1 agonists to modify cardiovascular morbidity in patients with obesity without diabetes mellitus: a meta-analysis involving 32,884 patients	Tipo de publicação (resumo de congresso) Intervenção (não avalia semaglutida de forma separada dos demais análogos de GLP-1)
Almeida et al., 2024	Cardiovascular Benefits of GLP-1 Receptor Agonists in Patients Living with Obesity or Overweight: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Anam et al., 2022	Efficacy of Semaglutide in Treating Obesity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials (RCTs)	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida, além de alguns estudos incluírem pacientes diabéticos)
Ansari et al., 2024	Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Body Weight and Cardiometabolic Parameters in Individuals with Obesity and Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Arastu et al., 2022	Efficacy of subcutaneous semaglutide compared to placebo for weight loss in obese, non-diabetic adults: a systematic review & meta-analysis	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Azar et al., 2023	Impact of once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg on metabolic syndrome in the 2-year, randomized controlled step 5 trial	Tipo de publicação (resumo de congresso)
Bjorner et al., 2023	The improved health utility of once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg compared with placebo in the STEP 1-4 obesity trials	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida; também foram incluídos dados de pacientes com diabetes mellitus – STEP 2)
Butler et al., 2024	Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials	População (todos os pacientes possuíam insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e em um dos estudos foram incluídos pacientes com diabetes mellitus)
Carrara, 2022	La semaglutida es efectiva para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida) Comparador (semaglutida foi comparada à liraglutida)
Cleto et al., 2025	Semaglutide effects on safety and cardiovascular outcomes in patients with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Deanfield et al., 2023	Proportion of patients with systemic inflammation and their characteristics for groups at high cardiovascular risk in phase 3 randomized placebo-controlled trials of semaglutide (SELECT, SOUL, FLOW)	Tipo de publicação (resumo de congresso)
Deng et al., 2022	Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Dorneles et al., 2024	Effi cacy and Safety of Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide in Overweight or Obese Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Fernandes-Nascimento; Barbosa; Ferreira, 2023	Eficácia e segurança da Semaglutida comparada à terapia padrão de mudanças no estilo de vida para tratamento do sobrepeso e obesidade em adultos: revisão rápida de evidências	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida) Desenho de estudo (revisão sistemática de revisões sistemáticas)
Gabe et al., 2024	Effect of oral semaglutide on energy intake, appetite, control of eating and gastric emptying in adults living with obesity: A randomized controlled trial	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida; não é descrito se os pacientes eram diabéticos)

Autor, Ano	Título	Motivo da exclusão
Gao et al., 2022	Efficacy and safety of semaglutide on weight loss in obese or overweight patients without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Garvey et al., 2021	Two-year Effect of Semaglutide 2.4 mg vs Placebo in Adults with Overweight or Obesity: STEP 5	Tipo de publicação (resumo de congresso)
Garvey et al., 2022	Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial	População (apenas 3,3% dos pacientes possuíam doença arterial coronariana)
Guo et al., 2022	The Antiobesity Effect and Safety of GLP-1 Receptor Agonist in Overweight/Obese Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
He et al., 2022	Once-weekly semaglutide for obesity or overweight: A systematic review and meta-analysis	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Hosseinpour et al., 2024	Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with and Without Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized- Controlled Trials	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida) Intervenção (não avalia semaglutida de forma separada dos demais análogos de GLP-1)
Iqbal et al., 2022	Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight in adults with obesity without diabetes mellitus— a systematic review and meta-analysis of randomized control trials	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Kadowaki et al., 2022	Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida; também foram incluídos dados de pacientes com diabetes mellitus – 25% dos pacientes)
Kamarullah et al., 2024	Role of Incretin Mimetics in Cardiovascular Outcomes and Other Classical Cardiovascular Risk Factors beyond Obesity and Diabetes Mellitus in Nondiabetic Adults with Obesity: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials	População (apenas 13,4% dos pacientes possuíam doença arterial coronariana)
Kelkar et al., 2024	Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor agonists vs. placebo on any cardiovascular events in overweight or obese non-diabetic patients: a systematic review and meta-analysis	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Kennedy et al., 2023	The Effect of Semaglutide on Blood Pressure in Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis	Tipo de publicação (resumo de congresso) População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Knop et al., 2023	Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial	População (apenas 3,0% dos pacientes possuíam doença arterial coronariana e 1% doença cerebrovascular)
Kolotkin et al., 2023	Effect of once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg on weight- and health-related quality of life in an East Asian population: Patient-reported outcomes from the STEP 6 trial	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida; também foram incluídos dados de pacientes com diabetes mellitus – 25% dos pacientes)
Kommu; Berg, 2024	Efficacy and safety of once-weekly subcutaneous semaglutide on weight loss in patients with overweight or obesity without diabetes mellitus—A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Kosiborod et al., 2021	Treatment with semaglutide 2.4 mg leads to improvements in cardiometabolic risk factors in the step 1 trial	Tipo de publicação (resumo de congresso) População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Kosiborod et al., 2023	Semaglutide improves cardiometabolic risk factors in adults with overweight or obesity: STEP 1 and 4 exploratory analyses	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Kosiborod et al., 2023	Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity	População (apenas 18,5% dos pacientes possuíam doença arterial coronariana e todos

Autor, Ano	Título	Motivo da exclusão
		os pacientes possuíam insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada)
Kosiborod et al., 2024	Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida e todos os pacientes possuíam insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada)
Kotit; Sous, 2024	SELECT: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist in obese patients with cardiovascular disease in the absence of diabetes	Desenho de estudo (revisão narrativa). São discutidos os achados do estudo SELECT
Kushner et al., 2021	Once-weekly Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Reduces Body Weight in Adults with Overweight or Obesity Regardless of Baseline Characteristics (STEP 1)	Tipo de publicação (resumo de congresso) População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Li et al., 2024	Efficacy and safety of GLP-1RAs for people with obesity: A systematic review based on RCT and Bayesian network meta-analysis	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Liu et al., 2023	The Weight-loss Effect of GLP-1RAs Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Non-diabetic Individuals with Overweight or Obesity: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Liu et al., 2025	Safety and effects of anti-obesity medications on weight loss, cardiometabolic, and psychological outcomes in people living with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis	População (pacientes poderiam ter diagnóstico de diabetes mellitus e não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Lu et al., 2025	Association of long-term weight management pharmacotherapy with multiple health outcomes: an umbrella review and evidence map	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Ma et al., 2023	Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis	População (pacientes poderiam ter diagnóstico de diabetes mellitus e não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
McGowan et al., 2023	Impact of BMI and comorbidities on efficacy of once-weekly semaglutide: Post hoc analyses of the STEP 1 randomized trial	População (apenas 5,1% dos pacientes possuíam doença arterial coronariana)
Meraz et al., 2024	Unlocking value: The cost-effectiveness of glucagon-like peptide 1 agonists for obesity treatment in patients without diabetes-A comprehensive meta-analysis	Tipo de publicação (resumo de congresso) População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Meyhöfer et al., 2024	Semaglutide improves liver enzymes and fatty liver index in patients with obesity and cardiovascular disease - results from the select trial	Tipo de publicação (resumo de congresso)
Moiz et al., 2024	Long-Term Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for Weight Loss in Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Mu et al., 2024	Efficacy and safety of once weekly semaglutide 2.4 mg for weight management in a predominantly east Asian population with overweight or obesity (STEP 7): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida e foram incluídos pacientes com diabetes mellitus)
Müllertz et al., 2024	Potent incretin-based therapy for obesity: A systematic review and meta-analysis of the efficacy of semaglutide and tirzepatide on body weight and waist circumference, and safety	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
O'Neil et al., 2018	Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)

Autor, Ano	Título	Motivo da exclusão
Peck et al., 2024	Intentional weight loss in overweight and obese patients with heart failure: A systematic review	População (foram incluídos 2 estudos que avaliaram a semaglutida: em um deles os pacientes possuíam diabetes mellitus e em outro os pacientes possuíam insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada)
Petrie et al., 2024	Semaglutide and NT-proBNP in Obesity-Related HFpEF: Insights From the STEP-HFpEF Program	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida e todos os pacientes possuíam insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada)
Qin et al., 2024	Efficacy and safety of semaglutide 2.4 mg for weight loss in overweight or obese adults without diabetes: An updated systematic review and meta-analysis including the 2-year STEP 5 trial	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Rico-Fontalvo et al., 2022	Semaglutide in Overweight and Obese patients: Cardiovascular and/or Renal Metabolic Benefits	Tipo de publicação (Carta ao editor) População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Rubino et al., 2021	Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults with Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial	População (apenas 1,8% dos pacientes possuíam doença arterial coronariana)
Rubino et al., 2022	Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults with Overweight or Obesity Without Diabetes The STEP 8 Randomized Clinical Trial	População (apenas 5,6% dos pacientes possuíam doença arterial coronariana)
Rubino et al., 2024	Effect of semaglutide 2.4 mg on physical functioning and weight- and health-related quality of life in adults with overweight or obesity: Patient-reported outcomes from the STEP 1-4 trials	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida; também foram incluídos dados de pacientes com diabetes mellitus – STEP 2)
Sarma et al., 2022	Weight loss between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bariatric surgery in adults with obesity: A systematic review and meta-analysis	População (pacientes poderiam ter diagnóstico de diabetes mellitus e não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Schou et al., 2024	Semaglutide and NYHA Functional Class in Obesity-Related Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The STEP-HFpEF Program	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida e todos os pacientes possuíam insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada)
Smith et al., 2022	Semaglutide 2.4 Mg for the Management of Overweight and Obesity: Systematic Literature Review and Meta-Analysis	População (pacientes poderiam ter diagnóstico de diabetes mellitus e não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Stefanou et al., 2024	Risk of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality under treatment with GLP-1 RAs or the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide in overweight or obese adults without diabetes: a systematic review and meta-analysis	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida) Intervenção (não avalia semaglutida de forma separada dos demais análogos de GLP-1)
Tan; Dampil; Marquez, 2022	Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Tchang et al., 2025	Effect of semaglutide 2.4 mg on use of antihypertensive and lipid-lowering treatment in five randomized controlled STEP trials	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida; também incluíram estudos com pacientes diabéticos, porém os resultados foram reportados de forma separada)

Autor, Ano	Título	Motivo da exclusão
Velji-Ibrahim et al., 2024	Comparative effectiveness of GLP-1 agonists for obesity management in adults without diabetes: a network meta-analysis	Tipo de publicação (resumo de congresso) População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Verma et al., 2021	Improvement of the 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk with once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity - post-hoc analysis of the STEP 1 trial	Tipo de publicação (resumo de congresso) População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Vosoughi et al., 2021	Association of glucagon-like peptide 1 analogs and agonists administered for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and network meta-analysis	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida; também foram incluídos dados de pacientes com diabetes mellitus)
Vosoughi, Roghani, Camilleri, 2022	Efficacy of GLP-1 analogs and agonists on proportion of weight loss in overweight or obese diabetics and nondiabetics: a systematic review and meta-analysis	Tipo de publicação (resumo de congresso) População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Vosoughi, Roghani, Camilleri, 2022	Effects of GLP-1 agonists on proportion of weight loss in obesity with or without diabetes: Systematic review and meta-analysis	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Wadden et al., 2020	Semaglutide 2.4 mg and intensive behavioral therapy in subjects with overweight or obesity (STEP 3)	Tipo de publicação (resumo de congresso) População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Wadden et al., 2021	Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults with Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Wilding et al., 2021	Efficacy and Safety of Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide 2.4 MG in Adults with Overweight or Obesity (STEP 1)	Tipo de publicação (resumo de congresso) População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Wilding et al., 2021	Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity	População (apenas 5,1% dos pacientes possuíam doença arterial coronariana)
Wilding et al., 2022	Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension	População (apenas 4,6% dos pacientes possuíam doença arterial coronariana)
Wilkinson et al., 2023	Effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on 10-year type 2 diabetes risk in adults with overweight or obesity	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Wong et al., 2025	Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists on Weight Loss, BMI, and Waist Circumference for Patients with Obesity or Overweight: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of 47 Randomized Controlled Trials	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Xie et al., 2022	Efficacy and Safety of Liraglutide and Semaglutide on Weight Loss in People with Obesity or Overweight: A Systematic Review	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida; também foram incluídos dados de pacientes com diabetes mellitus)
Xie et al., 2024	Seven glucagon-like peptide-1 receptor agonists and polygonists for weight loss in patients with obesity or overweight: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida; também foram incluídos dados de pacientes com diabetes mellitus)
Yang et al., 2024	Effectiveness and safety of semaglutide in overweight/obese adults with or without type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)
Yokote et al., 2024	Clinical Efficacy and Safety of Anti-Obesity Medications Among Adult East Asian People with Obesity: A Systematic Literature Review and Indirect Treatment Comparison	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida; também foram incluídos dados de pacientes com diabetes mellitus – 25% dos pacientes)
Zarruk et al., 2023	Treatment with semaglutide 2.4 mg leads to improvements in cardiometabolic risk factors in the STEP 1 trial	Tipo de publicação (resumo de congresso) População incorreta (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida)

Autor, Ano	Título	Motivo da exclusão
Zhang et al., 2015	Weight loss effect of glucagon-like peptide-1 mimetics on obese/overweight adults without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Intervenção (nenhum estudo incluído avaliou o efeito da semaglutida)
Zhang et al., 2023	Efficacy and safety of subcutaneous semaglutide in adults with overweight or obese: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials	População (pacientes não possuíam doença cardiovascular prévia estabelecida; também foram incluídos dados de pacientes com diabetes mellitus)

Fonte: Elaboração própria (2025)

