



Brasília, DF | março de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Liraglutida 3mg para o tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular

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

2023 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, Inovação e Complexo 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

Versão preliminar

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

Marco Legal

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

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

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

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

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

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

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para

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

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 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) 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 população¹.

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 DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

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

TABELAS

Tabela 1. Classificação da obesidade de acordo com o IMC	15
Tabela 2. Síntese das características do estudo SCALE Obesidade e pré-diabetes avaliando a liraglutida 3mg em pacientes adultos com obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ mais comorbidades) com e sem pré-diabetes.	36
Tabela 3. Características sociodemográficas e basais de todos os pacientes randomizados no estudo SCALE obesidade e pré-dabetes. Pacientes com obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ mais comorbidades) e com e sem pré-diabetes.	37
Tabela 4. Características sociodemográficas e basais dos pacientes randomizados no braço para acompanhamento por 3 anos. Pacientes com obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ mais comorbidades) e com pré-diabetes.	39
Tabela 5. Características sociodemográficas e basais dos indivíduos sem diabetes, por IMC de linha de base $27 < IMC < 35$ e $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	40
Tabela 6. Principais resultados de eficácia e segurança para liraglutida 3mg.	41
Tabela 7. Presença de critérios para alto risco cardiovascular para pacientes com $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ e pré-diabetes no estudo SCALE Obesity and Prediabetes	52
Tabela 8. Características basais dos pacientes da coorte (n=802)	58
Tabela 9. Parâmetros de eficácia do tratamento aplicados na análise de caso base para avaliação econômica obtidos no estudo SCALE Obesity and Prediabetes	60
Tabela 10. Parâmetros de eficácia para cirurgia bariátrica e taxa de fatalidade.	61
Tabela 11. Cirurgias bariátricas por tipo de técnica	62
Tabela 12. Prevalência de apneia do sono por nível de IMC	64
Tabela 13. Inputs clínicos para calibração dos desfechos cardiovasculares compostos.	65
Tabela 14. Funções de risco para artroplastia total de joelho dependente de IMC	67
Tabela 15. Estatística de mortalidade por causa base – Homens	70
Tabela 16. Estatística de mortalidade por causa base – Mulheres	70
Tabela 17. Probabilidade de óbito de eventos e estados de saúde	71
Tabela 18. Probabilidade de óbito de estados com câncer considerados em análise de cenário	71
Tabela 19. Coeficientes para ajuste de utilidade basal dependente de IMC em função da idade	73
Tabela 20. Desutilidade para eventos agudos.....	74
Tabela 21. Desutilidade para consequências em longo prazo (aplicadas aos estados de saúde).....	74
Tabela 22. Custo anual com tratamentos para obesidade e DM2	75
Tabela 23. Custo com eventos agudos	76
Tabela 24. Custos anuais em estados de saúde.....	77
Tabela 25. Custo eventos adversos (incluído em análise de cenário)	79
Tabela 26. Resultados caso base	80
Tabela 27. Detalhamento dos custos do modelo no caso base.....	80
Tabela 28. Total de eventos em uma coorte de 10.000 pacientes em um horizonte temporal de 40 anos.	81
Tabela 29. Proporção de pacientes no estado de saúde ao final do horizonte temporal de 40 anos	81

<i>Tabela 30. Análises de cenário.....</i>	<i>82</i>
<i>Tabela 31. Cenários de distribuição de mercado para liraglutida 3mg</i>	<i>86</i>
<i>Tabela 32. População brasileira estimada por sexo para os anos de 2023 a 2027.....</i>	<i>87</i>
<i>Tabela 33. População-alvo estimada em 5 anos</i>	<i>87</i>
<i>Tabela 34. População-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano</i>	<i>88</i>
<i>Tabela 35. Estimativa do custo de tratamento com liraglutida 3mg</i>	<i>89</i>
<i>Tabela 36. População-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano. Cenário Base.</i>	<i>89</i>
<i>Tabela 37. População-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano. Cenário de implementação lenta.</i>	<i>90</i>
<i>Tabela 38. População-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano. Cenário implementação rápida.....</i>	<i>90</i>
<i>Tabela 39. Impacto orçamentário para liraglutida 3mg em 5 anos. Cenário Base.....</i>	<i>91</i>
<i>Tabela 40. Impacto orçamentário para liraglutida 3mg em 5 anos. Cenário de implementação lenta.</i>	<i>91</i>
<i>Tabela 41. Impacto orçamentário para liraglutida 3mg em 5 anos. Cenário de implementação rápida.</i>	<i>91</i>

Versão preliminar

QUADROS

Quadro 1. Sumarização do tratamento não farmacológico do sobrepeso e da obesidade em adultos.....	22
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	25
Quadro 3. Cronograma de escalonamento da dose de liraglutida 3mg.....	27
Quadro 4. Reações adversas reportadas por adultos, de acordo com o sistema corporal e frequência.....	28
Quadro 5. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	29
Quadro 6. Pergunta de pesquisa elaborada pelo demandante estruturada no formato PICOT.....	30
Quadro 7. Publicações incluídas para análise de evidência clínica sobre liraglutida 3mg derivados do estudo SCALE obesidade e pré-diabetes.....	34
Quadro 8. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations – GRADE.....	47
Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	51
Quadro 10. Medicamentos potenciais para o tratamento da obesidade e IMC acima de 35 kg/m ²	98

FIGURAS

Figura 1. Prevalência de excesso de peso e obesidade na população com 20 anos ou mais entre 2002 e 2019.....	18
Figura 2. Algoritmo de tratamento do sobrepeso e obesidade no SUS.....	21
Figura 3. Representação estrutural da liraglutida.....	24
Figura 4. Fluxograma da identificação e triagem dos estudos avaliados no parecer técnico científico.....	33
Figura 5. Desenho do estudo SCALE Obesidade e pré-diabetes.....	35
Figura 6. Risco de viés de acordo com a ferramenta RoB 2.....	44
Figura 7. Representação do modelo de Markov.....	55
Figura 8. Probabilidade anual de DM2 por nível de IMC.....	63
Figura 9. Probabilidade anual de evento cardiovascular para pacientes com tolerância normal à glicose ou pré-diabetes.....	66
Figura 10. Probabilidade anual de artroplastia total de joelho por nível de IMC.....	68
Figura 11. Probabilidade anual de câncer por tipo em função do incremento de IMC (usado em análise de cenário)	69
Figura 12. Relação estimada entre utilidade e IMC.....	72
Figura 13. Gráfico de tornado para análise de sensibilidade univariada.....	83
Figura 14. Gráfico de dispersão para análise de sensibilidade probabilística.....	84
Figura 15. Curva de aceitabilidade de liraglutida 3mg.....	85

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	11
2. CONFLITOS DE INTERESSE	11
3. RESUMO EXECUTIVO	12
4. INTRODUÇÃO	15
4.1. Aspectos clínicos da doença	15
4.2. Fisiopatologia: aspectos genéticos, metabólicos e ambientais	16
4.3. Aspectos epidemiológicos, econômicos e sociais	17
4.4. Tratamento	18
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	24
5.1. Preço proposto para incorporação	29
5.2. Custo por miligrama e custo anual de tratamento	29
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	30
6.1. Evidências apresentadas pela demandante	30
6.2. Análise crítica da evidência clínica	31
6.2.1. SCALE obesidade e pré-diabetes	34
6.2.4. Avaliação do Risco de Viés	43
6.2.5. Avaliação da Certeza da Evidência.....	45
6.5. Considerações finais sobre as evidências clínicas	49
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	50
7.1. Análise de custo efetividade	50
7.1.1. Caracterização do subgrupo de interesse	52
7.1.2. Estrutura do modelo	53
7.1.3. Intervenção e comparadores	57
7.1.4. Parâmetros clínicos e variáveis do modelo	58
7.1.5. Análise de sensibilidade	79
7.2 Análise de custo efetividade - Resultados	80
7.2.1. Cenário base	80
7.2.2. Análise de cenários	81
7.3. Análise de sensibilidade determinística univariada	83
7.4. Análise de sensibilidade probabilística	83
7.5. Considerações finais sobre a ACE	85
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	86

8.1. Objetivo	86
8.2. Metodologia.....	86
8.2.1. Distribuição de mercado	86
8.2.2. Estimativa da população-alvo.....	86
8.2.3. Custos	88
8.3. Resultados	89
8.3. Considerações finais sobre a AIO.....	92
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	93
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	97
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	100
12. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	101
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	102
14. REFERÊNCIAS	103
15. APÊNDICES	112
16. ANEXOS.....	113

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 03/10/2022 pela empresa Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento liraglutida 3mg para o tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Liraglutida 3mg

Indicação: pacientes com obesidade e IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular.

Demandante: Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Introdução: A obesidade é uma doença multifatorial altamente hereditária que representa um grande impacto na saúde humana. Ela pode ser definida como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura, de forma regionalizada, generalizada ou ambas, que apresenta risco à saúde. Um índice de massa corporal (IMC) acima de 30 é considerado como obesidade, a qual pode ser classificada como leve (grau I; IMC \geq 30 kg/m²), moderada (grau II; IMC \geq 35 kg/m²) e grave (grau III; IMC \geq 40 kg/m²). Dentre os fatores fisiológicos associados a obesidade, o *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) se apresenta como um peptídeo chave, tendo como principais funções estimular a secreção de insulina dependente de glicose, reduzir o esvaziamento gástrico, melhorar a sensibilidade das células pancreáticas, inibir a liberação de glucagon e controlar a sensação de saciedade pela supressão da ingestão de alimentos e ingestão calórica. A liraglutida é um análogo do GLP-1 e apresenta homologia de 97% em relação à sequência de aminoácidos do GLP-1 humano. O tratamento atualmente disponível para a obesidade no Sistema Único de Saúde (SUS) é baseado em medidas não medicamentosas, com ênfase em modificações de estilo de vida, como alimentação saudável, prática de atividade física e suporte psicológico. Além disso, para casos específicos pode ser indicada a cirurgia bariátrica.

Pergunta: O uso de liraglutida 3mg é eficaz e seguro em indivíduos adultos com obesidade e IMC igual ou maior do que 35 kg/m², com pré-diabetes e alto risco cardiovascular?

Evidências clínicas: Foram identificadas 5 publicações provenientes de um único ensaio clínico randomizado, o SCALE Obesidade e pré-diabetes. A eficácia da liraglutida 3mg está bem estabelecida para a população geral avaliada no estudo (pacientes com IMC \geq 30 kg/m² ou \geq 27 kg/m² mais comorbidades, com e sem pré-diabetes) para os desfechos de redução de peso em 1 e 3 anos, proporção de pacientes que perderam \geq 5% e \geq 10% do peso corporal inicial em 1 e 3 anos, e redução na incidência de diabetes mellitus em 3 anos. A certeza da evidência foi considerada moderada para os desfechos acima mencionados. Em relação aos desfechos de segurança, foi identificada uma maior quantidade de eventos adversos e eventos adversos graves no grupo tratado com liraglutida 3mg em comparação com placebo em 56 semanas. A certeza da evidência para o desfecho de segurança de eventos adversos graves foi considerada como baixa. Em geral, o tratamento com liraglutida 3mg foi seguro e bem tolerado em pacientes com obesidade ou sobrepeso com comorbidades. Os resultados das análises *post-hoc* em pacientes com IMC \geq 35 kg/m², pré-diabetes e alto risco de DCV estavam alinhados com as análises planejadas. Em conclusão, os dados apresentados demonstram os benefícios clínicos de liraglutida 3mg em pacientes com IMC \geq 35 kg/m², pré-diabetes e alto risco de DCV, o que suporta o uso de liraglutida 3.0mg nessa população.

Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de custo-efetividade. Os resultados do cenário base demonstram que a liraglutida 3mg está associada a uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 288.215,00 por AVG e de R\$ 119.799,00 por AVAQ

quando comparada com dieta e exercícios para o tratamento de pacientes com IMC ≥ 35 kg/m², pré-diabetes e alto risco de DCV. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística indicaram que a liraglutida 3mg tem 100% de probabilidade de ser custo-efetiva em um limite de disposição a pagar de R\$ 171.528,00 por AVAQ. Portanto, identifica-se que a RCEI por AVAQ de liraglutida 3mg é superior ao limiar de custo efetividade de R\$ 40.000,00 adotado pela Conitec. Portanto, liraglutida 3mg não é custo-efetiva ao preço proposto para incorporação.

Análise de impacto orçamentário: foi estimado um gasto incremental de aproximadamente R\$ 12,6 bilhões para tratar um total de 2,8 milhões de pessoas com IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e risco de DCV ao longo de 5 anos no cenário base. Nas análises de cenário com a modificação apenas da distribuição de mercado de liraglutida, foi estimado uma variação no impacto orçamentário de R\$ 10,3 bilhões no cenário de implementação lenta e R\$ 14,5 bilhões no cenário de implementação rápida para população adulta.

Experiências internacionais: Liraglutida 3mg foi recomendada para incorporação com indicação similar a apresentada na presente submissão pelo *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* na Inglaterra e País de Gales, *Scottish Medicines Consortium (SMC)* na Escócia e *Health Service Executive (HSE) Drug Group* na Finlândia. Na Holanda o *Zorginstituut Nederland* recomendou pela incorporação de liraglutida para a pacientes que não atingiram perda de peso suficiente após um ano de participação em programa de dieta e exercício físico. Por outro lado, o *Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH)* recomendou a não incorporação de liraglutida 3mg como terapia adicional a dieta e exercício físico para o gerenciamento de peso de pacientes adultos obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) e pré-diabetes ou com sobrepeso (IMC 27-30 kg/m²) com uma ou mais comorbidades relacionadas ao peso e pré-diabetes, população com faixa de IMC mais abrangente do que a avaliada na presente submissão.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas 5 tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes diagnosticados com obesidade e IMC acima de 35 kg/m². Três (benaglutide, exanatida e semaglutida) possuem mesmo mecanismo de ação da liraglutida (agonistas de GLP-1). Duas (mazdutide e a tirzepatida) são de mecanismo de ação misto, sendo considerados co-agonistas de GLP-1. Apenas a semaglutida (subcutânea) já possui registro no FDA, EMA e Anvisa.

Considerações finais: Liraglutida 3mg foi considerada eficaz e segura a partir de dados provenientes principalmente de evidencia indireta com certeza de evidência moderada para os desfechos de eficácia e baixa para os desfechos de segurança. Ao preço proposto, liraglutida não é custo-efetiva na perspectiva do SUS. O impacto orçamentário foi estimado em R\$ 12,6 bilhões em 5 anos, podendo chegar a R\$ 14,5 bilhões em um cenário de rápida implementação da tecnologia no SUS.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a chamada pública nº 42/2022 de 16/12/2022 a 06/01/2023 e 143 pessoas se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos por sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos. No relato, o participante informou ter usado liraglutida entre seis e sete meses há três anos, mas precisou interromper o tratamento devido ao alto custo do medicamento. Descreveu que, durante o período, com o uso da liraglutida associada a uma

alimentação saudável, conseguiu perder peso significativamente, especialmente pelo alcance rápido e prolongado da saciedade, o que contribuiu para o controle da compulsão alimentar.

Recomendação preliminar da Conitec: os membros do Comitê de medicamentos, presentes na 117ª Reunião Ordinária, realizada no dia 29 de março de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de liraglutida 3mg para tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular no SUS. Para a recomendação, o comitê considerou que a tecnologia utilizada de forma isolada não é efetiva para o controle da obesidade como problema de saúde pública e que ela deveria estar associada a medidas de modificação no estilo de vida, tais como dieta hipocalórica, prática de exercícios físicos, tratamento psicológico, dentre outras. Somado a isso, o plenário considerou a necessidade de uma rede ou programa especializado para o acompanhamento dos pacientes, em conformidade com o observado nas recomendações de outras agências de ATS; assim como as possíveis dificuldades para esse acompanhamento no âmbito do SUS; a não custo-efetividade da tecnologia; seu elevado impacto orçamentário e a incerteza quanto a relevância clínica do desfecho de redução de 5% no peso corporal.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos da doença

O sobrepeso e a obesidade são definidos como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura, de forma regionalizada, generalizada ou ambas, que apresenta risco à saúde. Um índice de massa corporal (IMC) acima de 25 é considerado sobrepeso e acima de 30 é considerado como obesidade, a qual pode ser classificada como leve (grau I), moderada (grau II) e grave (grau III) (Tabela 1) (1).

A obesidade é considerada como uma doença crônica não transmissível, a qual se apresenta como um fator de risco para o desenvolvimento de outras doenças, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares (DCV), síndrome metabólica, doença renal crônica (DRC), hiperlipidemia, hipertensão, doença hepática gordurosa não alcoólica, certos tipos de câncer, apneia obstrutiva do sono, osteoartrite e depressão, o que diminui a qualidade de vida e expectativa de vida dos indivíduos com obesidade. Nesse sentido, o diagnóstico precoce da obesidade é uma ferramenta essencial na prevenção de outras doenças e redução da mortalidade (2-3).

Tabela 1. Classificação da obesidade de acordo com o IMC.

IMC (kg/m ²)	Classificação	Grau/classe	Risco de doença
<18,5	Magro ou baixo peso	-	Normal ou elevado
18,5 a 24,9	Normal ou eutrófico	-	Normal
25 a 29,9	Sobrepeso, excesso de peso ou pré-obeso	-	Pouco elevado
30 a 34,9	Obesidade leve	I	Elevado
35 a 39,9	Obesidade moderada	II	Muito elevado
≥ 40,0	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Referência (1,4).

A classificação de obesidade da Organização Mundial da Saúde (OMS), predominantemente aplicada a pessoas de ascendência europeia, atribui risco um crescente de incidência de comorbidades, incluindo hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular, a pessoas com IMC mais alto em relação a pessoas de peso normal (IMC de 18,5 - 25 kg/m² (Tabela 1). Entretanto, as populações asiáticas são conhecidas por apresentar maior risco de diabetes e hipertensão em faixas de IMC mais baixas do que aquelas de grupos não asiáticos devido à predominância da distribuição central de gordura. Como resultado, a OMS sugeriu pontos de corte mais baixos para consideração de intervenção terapêutica em asiáticos: um IMC de 18,5 a 23 kg/m² representa risco aceitável, 23 a 27,5 kg/m² confere risco aumentado e 27,5 kg/m² ou superior representa alto risco (4-5).

4.2. Fisiopatologia: aspectos genéticos, metabólicos e ambientais

A obesidade é uma doença multifatorial altamente hereditária que representa um grande impacto na saúde humana. Foram identificados diversos mecanismos envolvidos na sua fisiopatologia, como fatores genéticos, fisiológicos e externos, os quais interagem por meio da regulação epigenética¹ (6).

Dentre os fatores genéticos, observa-se que a obesidade pode ser identificada como poligênica ou monogênica rara. A obesidade poligênica (ou comum) e a obesidade monogênica rara, grave e de início precoce são frequentemente polarizadas como doenças distintas. No entanto, estudos de descoberta de genes para ambas as formas de obesidade mostram que elas compartilham bases genéticas e biológicas, apontando para um papel fundamental do cérebro no controle do peso corporal por meio da regulação neuro-hormonal (7).

Dentre os fatores fisiológicos, hormônios como a insulina e peptídeos intestinais como *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1), polipeptídeo YY (PYY), grelina e colecistoquinina estão entre os mecanismos metabólicos envolvidos na disfunção da obesidade. Esses hormônios e peptídeos, envolvidos no fornecimento de informações nervosas sobre o estado de energia por meio do eixo neural-hormonal, são responsáveis pelos sinais de fome e saciedade (8-9).

O GLP-1 se destaca como um peptídeo chave, tendo como principais funções estimular a secreção de insulina dependente de glicose, reduzir o esvaziamento gástrico, melhorar a sensibilidade das células pancreáticas, inibir a liberação de glucagon e controlar a sensação de saciedade pela supressão da ingestão de alimentos e ingestão calórica. A ação e o efeito do GLP-1 estão comprometidos em pacientes obesos, com aumento do esvaziamento gástrico e diminuição da saciedade (8,10). O GLP-1 é expresso no intestino, no tronco cerebral e, em menor extensão, no pâncreas endócrino e exerce suas ações, incluindo o controle do balanço energético, por meio de um único receptor de GLP-1 (GLP1R) (10).

Dentre os fatores externos, a influência do meio ambiente e o estilo de vida urbano moderno, que têm como fatores determinantes a diminuição da atividade física e o aumento da ingestão calórica, são estímulos potencializadores para a obesidade. Dentre os fatores sociais associados à obesidade, descobriu-se que a doença está associada a populações economicamente desfavorecidas e com menor escolaridade, nas quais é elevado o consumo de alimentos de baixo custo e alta densidade energética. Além disso, sintomas como ansiedade, depressão, nervosismo e compulsão alimentar são problemas emocionais comuns em pacientes com sobrepeso e obesidade (4).

Outro fator externo relacionado com a obesidade é a iatrogenia por medicamentos. Alguns medicamentos, como glicocorticoides e antidepressivos podem contribuir para o aumento de peso em indivíduos mais propensos. Além disso, pessoas privadas de sono têm níveis mais baixos de leptina e hormônio estimulante da tireoide (TSH), níveis mais altos de

¹ A epigenética é um campo de pesquisa que investiga como os estímulos ambientais podem ativar determinados genes e silenciar outros. (Diels et al., 2020)

grelina e menor tolerância à glicose, o que aumenta o apetite e aumenta o risco de obesidade. Por fim, infecções virais com alguns tipos de adenovírus humanos podem estimular enzimas e fatores de transcrição que contribuem para o acúmulo de triglicerídeos e a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros, o que pode contribuir para o desenvolvimento de obesidade (4).

4.3. Aspectos epidemiológicos, econômicos e sociais

A prevalência da obesidade aumentou em todo o mundo nos últimos 50 anos, atingindo níveis pandêmicos (Blhuer, 2021). Entre os anos de 1975 e 2016, a prevalência global de obesidade praticamente triplicou. Isso é particularmente importante tendo em vista que a obesidade é considerada como uma condição de saúde passível de prevenção (11).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, foi estimado que 650 milhões de *peessoas com mais de 18 anos* estavam com obesidade em 2016, o que representa 13% da população global (11% homens e 15% mulheres). Na população infantil, estimou-se que 41 milhões de crianças com menos de 5 anos e 340 milhões de crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos estavam com sobrepeso ou obesidade. A prevalência da obesidade entre crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos cresceu de 4% em 1975 para 18% em 2016 (11).

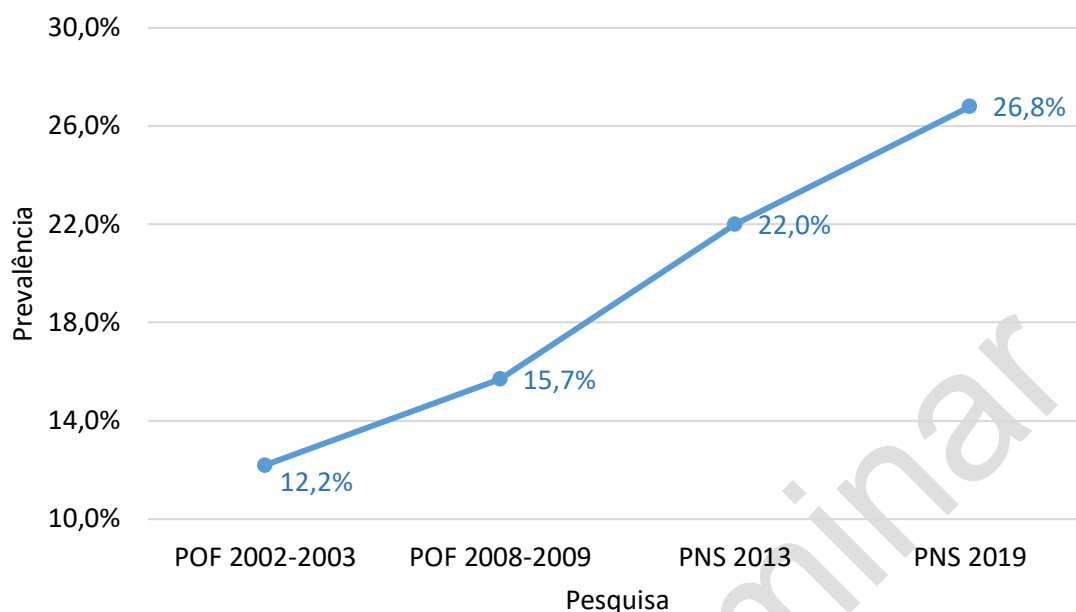
No Brasil, a prevalência de sobrepeso e obesidade aumentou entre 1990 e 2017. Dados do *Global Burden of Disease* no Brasil demonstraram que a prevalência de obesidade padronizada por idade foi maior em mulheres (29,8%) do que em homens (24,6%) em 2017. Entretanto, desde 1990, indivíduos do sexo masculino tiveram um aumento maior na prevalência de obesidade (244,1%) do que do sexo feminino (165,7%). Os aumentos na carga de prevalência foram maiores nos estados das regiões Norte e Nordeste do Brasil (12). O aumento da prevalência de obesidade e do DALYs associados à essa condição tem aumentado nos últimos anos em nível mundial (13).

Dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2019 indicam uma prevalência de 25,9% de obesidade em *peessoas com 18 anos ou mais*, sendo 21,8% entre os homens e 29,5% entre as mulheres (14). Dados da Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2021 indicam uma prevalência autorrelatada de obesidade de 22,4%, sem diferença entre os sexos (15).

A evolução do perfil antropométrico da população brasileira com *20 anos ou mais* de idade pode ser acompanhada a partir das estimativas de prevalência de excesso de peso e de obesidade, da Pesquisa de Orçamentos Familiares - POF (edições 2002-2003 e 2008-2009) e da PNS (edições 2013 e 2019) (14,16).

Entre a POF 2002-2003 e a PNS 2019, a proporção de obesos na população *com 20 anos ou mais* de idade saltou de 12,2% para 26,8%, o que representa um aumento de prevalência de 120% em 17 anos (PNS, 2019, IBGE, 2020) (Figura 1).

Figura 1. Prevalência de excesso de peso e obesidade na população com 20 anos ou mais entre 2002 e 2019.



POF = Pesquisa de Orçamentos Familiares; PNS = Pesquisa Nacional de Saúde,

A obesidade está associada ao desemprego, desvantagens sociais, redução da produtividade, incapacidade prematura, redução da qualidade de vida e aumento da mortalidade, ocasionando um impacto socioeconômico cada vez maior para os indivíduos e sociedade (2,17). Até o momento, as estratégias de prevenção e tratamento da obesidade, tanto em nível individual quanto populacional, não foram bem-sucedidas a longo prazo. Intervenções comportamentais e de estilo de vida destinadas a reduzir a ingestão de calorias e aumentar o gasto de energia têm eficácia limitada porque adaptações hormonais, metabólicas e neuroquímicas complexas e persistentes impedem a perda de peso de forma sustentada no longo prazo, com consequente recuperação do peso. Reduzir o peso na obesidade requer abordagens que combinem intervenções individuais com mudanças no ambiente e na sociedade (2).

4.4. Tratamento

O tratamento da obesidade tem por objetivo a perda de peso, bem como a redução de riscos e melhoria da saúde do paciente. Benefícios clínicos significativos podem ser alcançados com perda de peso (a partir de 5% do peso corporal inicial) e mudanças no estilo de vida (melhora no conteúdo nutricional da dieta e aumento da atividade física e condicionamento físico). Assim, o tratamento da obesidade deve ser idealmente multidisciplinar (18).

Atualmente, os tratamentos mais efetivos e eficientes empregam abordagem multidisciplinar, com intervenções nos parâmetros cardiometabólicos, antropométricos,

psicológicos e sociais, a fim de tratar direta ou indiretamente a obesidade, bem como as suas comorbidades e complicações (19).

Em geral, o tratamento da obesidade recomendado por entidades médicas nacionais e internacionais é baseado em intervenções comportamentais estruturadas direcionadas a redução do peso corporal. As intervenções comportamentais incluem programas intensivos de mudança de hábitos, que podem durar de semanas a meses. São recomendadas intervenções de base comportamental focadas em mudanças na dieta, atividade física ou estilo de vida, de forma isolada ou em combinação. Destaca-se que as mudanças no estilo de vida podem incluir aconselhamento, educação ou apoio e mudanças ambientais (4, 18, 20-23)

O tratamento medicamentoso é um coadjuvante das terapias dirigidas com base na mudança de hábitos de vida relacionadas a orientações nutricionais para reduzir o consumo de calorias na alimentação e exercícios para aumentar o gasto calórico. Tudo deve ser individualizado, sob supervisão médica contínua e mantido quando seguro e efetivo. O tratamento medicamentoso começa com a prevenção secundária para evitar que a doença evolua para um estágio mais grave e para prevenir complicações e agravamento do quadro clínico, devendo ser mantida para evitar o reganho de peso (4).

Atualmente, não há tratamento medicamentoso de longo prazo que não esteja associado a mudanças no estilo de vida. O paciente deve ser abordado individualmente sobre o histórico de peso e problemas de saúde dele decorrentes e a motivação para agir contra os fatores obesogênicos ambientais. Mudanças no estilo de vida e técnicas cognitivo-comportamentais são fundamentais e o tratamento medicamentoso não deve ser utilizado como tratamento na ausência de outras medidas não farmacológicas. A escolha do tratamento deve ser baseada na gravidade do problema e na presença de complicações associadas (4).

De acordo com a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, o tratamento medicamentoso está indicado para pacientes com:

- 1. IMC maior ou igual a 30 kg/m²; ou*
- 2. IMC maior ou igual a 25 ou 27 kg/m² na presença de comorbidades (dependendo do medicamento);*

Além de:

- 3. Falha em perder peso com o tratamento não farmacológico, sendo que história prévia de falha em tratamento com dieta com restrição calórica é suficiente.*

Considera-se sucesso no tratamento da obesidade a habilidade de atingir e manter uma perda de peso clinicamente útil, que resulte em efeitos benéficos sobre doenças associadas, como diabetes tipo 2, hipertensão e dislipidemia (4).

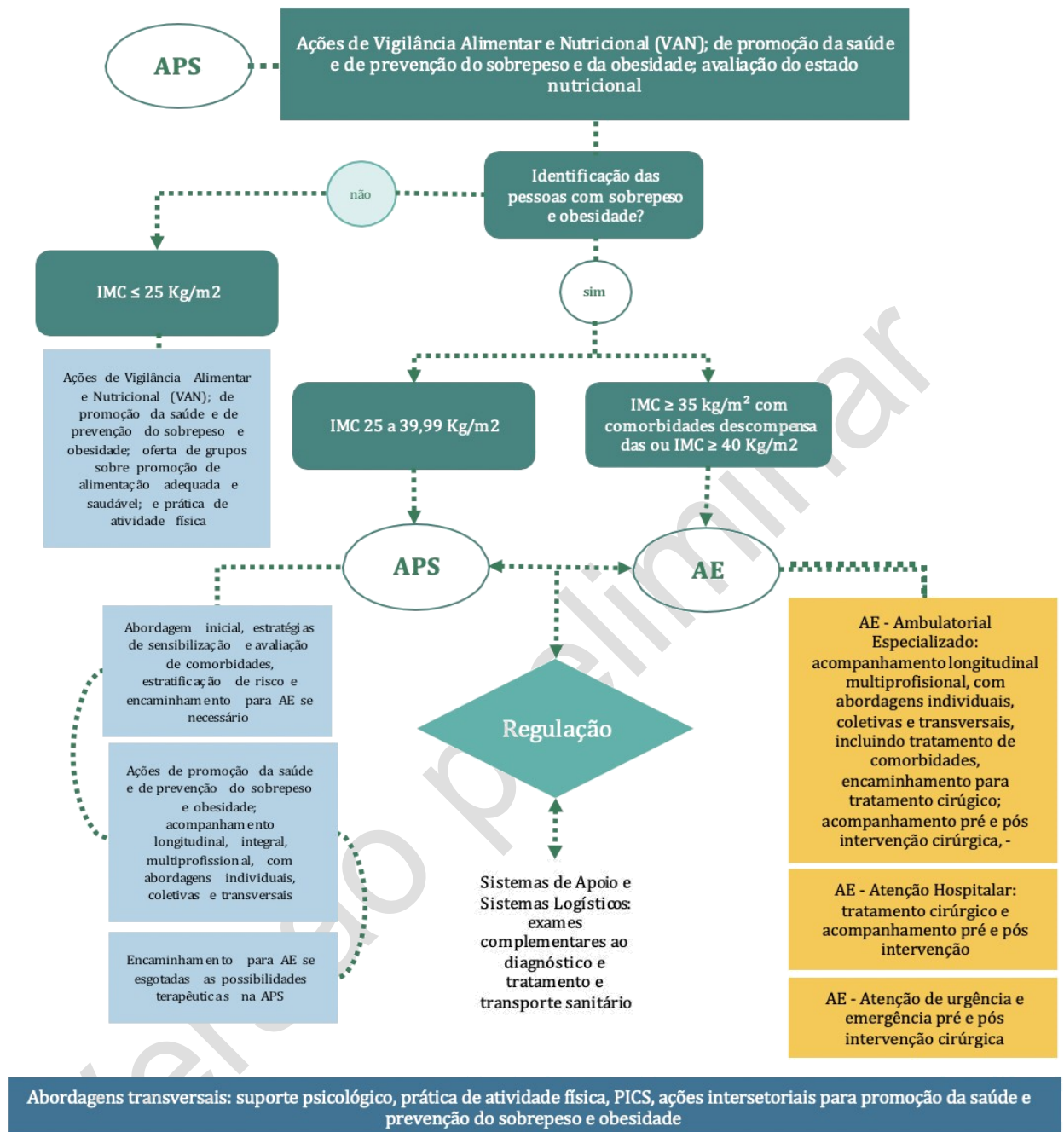
Existem, atualmente, quatro medicamentos aprovados para tratamento da obesidade no Brasil: sibutramina, orlistate, liraglutida e semaglutida (4, 24).

O tratamento do sobrepeso e obesidade no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) é regulamentado pela Portaria SCTIE/MS nº 53, de 11 de novembro de 2020, que “Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Sobrepeso e Obesidade em Adultos”, e envolve a atuação conjunta de diversos níveis de atenção e de apoio do SUS (25).

Nesse sentido, as ações da Linha de Cuidado de Sobrepeso e Obesidade (LCSO) contemplam atribuições dos componentes da Atenção Primária a Saúde (APS), da Atenção Especializada (Subcomponente Ambulatorial Especializado; Subcomponente Hospitalar; e Subcomponente Urgência e Emergência), dos sistemas de apoio e logísticos e do sistema de regulação, conforme observado na Figura 3. Pacientes com IMC < 40 kg/m² são direcionados para o atendimento e acompanhamento pela APS, enquanto pacientes com IMC ≥ 40 kg/m² ou ≥ 35 kg/m² com comorbidades são direcionados para o atendimento e acompanhamento pela Atenção Especializada (25) (Figura 2).

Em 2022, foi publicado o Manual de Atenção às Pessoas com Sobrepeso e Obesidade no âmbito da Atenção Primária À Saúde (APS) Do Sistema Único De Saúde (26).

Figura 2. Algoritmo de tratamento do sobrepeso e obesidade no SUS.



Legendas:

- * APS: Atenção Primária à Saúde
- * AE: Componente Atenção Especializada
- * Abordagens individuais: acompanhamento individual com equipe multiprofissional
- * Abordagens coletivas: atividades em grupo para manejo da condição de obesidade
- * Abordagens transversais: atividades a serem realizadas simultaneamente durante todo o tratamento e acompanhamento (atividade física, suporte psicológico, atividades intersetoriais, práticas integrativas e complementares - PICS)

Fonte: PCDT de obesidade e sobrepeso de 2020 (25).

O tratamento do sobrepeso e obesidade no SUS é baseado em medidas não farmacológicas e cirúrgica. A síntese do tratamento não farmacológico está apresentada no Quadro 1.

Quadro 1. Sumarização do tratamento não farmacológico do sobrepeso e da obesidade em adultos.

ALIMENTAÇÃO SAÚDAVEL

- Para alimentação saudável, recomenda-se:
 - Reduzir de ingesta de energia;
 - Restringir de 500 a 1.000 kcal/dia do gasto energético estimado;
 - Aumentar consumo de alimentos in natura e minimamente processados;
 - Reduzir no consumo de alimentos processados;
 - Evitar consumo de alimentos ultraprocessados;
 - Reduzir consumo de sal e açúcar;
 - Substituir bebidas com adição de açúcar por água;
 - Dar preferência a preparações culinárias;
 - Utilizar pequenas quantidades de óleo, gorduras, sal e açúcar no preparo ou tempero dos alimentos;
 - Realizar ao menos 3 refeições ao dia.
-

ATIVIDADE FÍSICA

- Recomenda-se prática de exercícios físicos combinados (aeróbicos e resistidos);
 - Idosos devem se manter ativos. Exercícios físicos combinados e para melhora do equilíbrio devem ser realizados de acordo com estado de saúde.
 - A prática de atividade física pode ser feita individualmente ou em grupos não muito grandes;
 - Recomenda-se a prática de pelo menos 150 minutos de atividade física por semana.
 - Recomenda-se aos adultos a pratiquem 150 minutos semanais de atividades físicas de intensidades moderadas/vigorosas, por pelo menos 3 dias na semana, como caminhadas em ritmo moderado, corridas, natação, subir escadas. Ou ainda, 30 minutos diários todos os dias da semana.
 - Para adultos que não realizam nenhuma atividade física metas semanais podem ser propostas para cumprir pelo menos 10 minutos diários de atividades físicas moderadas vigorosas, como caminhar mais rápido, subir escadas, carregar sacolas. A progressão semanal deve ser prevista até atingir a recomendação de 150 minutos de atividades físicas moderadas/vigorosas, por pelo menos 3 dias na semana.
 - Para benefícios adicionais à saúde os adultos devem realizar duas vezes semanais atividades físicas de fortalecimento muscular, priorizando os grandes grupos musculares.
-

SUPORTE PSICOLÓGICO

- As abordagens psicológicas devem ser adequadas às necessidades do indivíduo e podem ser realizadas individualmente ou em grupo, de acordo com sua preferência;
 - Recomenda-se suporte psicológico baseado em entrevista motivacional e terapia cognitivo-comportamental.
-

Fonte: PCDT da obesidade, 2020 (25).

Atualmente, não existe tratamento medicamento disponibilizado pelo SUS para o tratamento de obesidade e sobrepeso. Os medicamentos orlistate e sibutramina foram avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) para o tratamento de sobrepeso e obesidade, com recomendação desfavorável à incorporação pela Conitec. Tal recomendação foi baseada na ausência de perda de peso clinicamente significativa e perfil de eventos adversos com risco considerado moderado a grave para ambos os medicamentos (25).

O tratamento cirúrgico é disponibilizado para subgrupos específicos de pacientes com obesidade, a qual está regulamentada no Anexo 1 do Anexo IV da Portaria de Consolidação nº 3, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre as Diretrizes Gerais para o Tratamento Cirúrgico da Obesidade (25,27).

De acordo com o Anexo 1 do Anexo IV, o tratamento cirúrgico é apenas parte do tratamento integral da obesidade, que é prioritariamente baseado na promoção da saúde e no cuidado clínico longitudinal, conforme descrito nesta Portaria. O tratamento cirúrgico é indicado apenas em alguns casos, cujas indicações estão descritas abaixo, portanto é apenas uma ação dentro do toda da linha de cuidado das pessoas com sobrepeso e obesidade (27).

Assim, a cirurgia bariátrica está indicada para:

a. Indivíduos que apresentem IMC maior ou igual a 50 Kg/m²;

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

c. Indivíduos com IMC maior que 35 kg/m² e com comorbidades, tais como pessoas com alto risco cardiovascular, Diabetes Mellitus e/ou Hipertensão Arterial Sistêmica de difícil controle, apneia do sono, doenças articulares degenerativas, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado por no mínimo dois anos e que tenham seguido protocolos clínicos (27).

Um desafio observado ao longo dos últimos anos é a falha ao tratamento não medicamentoso, como exemplo, intervenções comportamentais com o objetivo de reduzir a ingestão de energia e aumentar o gasto de energia (2,28).

Machado e colaboradores (2022) conduziram uma revisão sistemática e identificaram que as intervenções de estilo de vida, incluindo dieta e atividade física, permaneceram eficazes na manutenção do peso médio (5% abaixo do peso inicial) após o término das intervenções de perda de peso. Entretanto, foi identificado que 36 semanas após o final das intervenções, uma recuperação de peso começa a ocorrer com alguns pacientes, sendo observado até mesmo uma recuperação completa do peso perdido antes de um ano após o fim do tratamento (entre 40 e 48 semanas) (28).

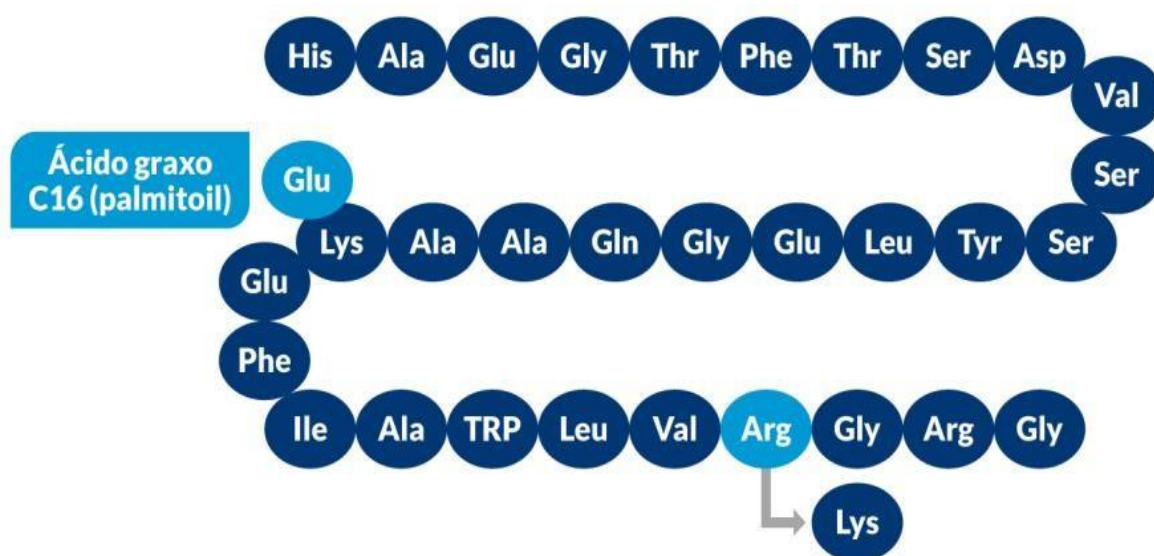
Por outro lado, a cirurgia bariátrica pode não estar disponível ou não é adequada para a maioria das pessoas afetadas (Blhuer, 2021). Apesar de a cirurgia bariátrica ser um método efetivo e duradouro para a redução do peso, uma parte dos pacientes submetidos a essa cirurgia apresentam um reganho de peso ao longo dos anos (29-30).

De acordo com Athanasiadis e colaboradores (2021), em uma revisão sistemática, pelo menos 1 em cada 6 pacientes (16,7%) apresentam reganho de peso $\geq 10\%$ após a cirurgia bariátrica (30).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A liraglutida 3mg é um análogo do GLP-1, que age como agonista do receptor do mesmo, e foi produzida a partir da tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae* (31). A liraglutida apresenta homologia de 97% em relação à sequência do GLP-1 humano (32). A partir da sequência de aminoácidos do GLP-1 (do 7 ao 37), observa-se a adição de um resíduo de ácido glutâmico na posição 26, permitindo a ligação de um grupo palmitoil, além de uma substituição (arginina em vez de lisina) na posição 34 (33). A fórmula estrutural da liraglutida está representada na Figura 3.

Figura 3. Representação estrutural da liraglutida.



Adaptado de Deacon C (2009) (33) e do dossiê da demandante (37).

Liraglutida 3mg é o primeiro análogo de GLP-1 aprovado para o tratamento da obesidade no Brasil. O medicamento recebeu aprovação da Anvisa em fevereiro de 2016 (34) e é apresentado como solução injetável de liraglutida (6 mg/mL) para administração por via subcutânea (31).

O medicamento foi aprovado para uso em associação a uma dieta hipocalórica e aumento do exercício físico para controle crônico de peso em adultos com IMC de:

- 30 kg/m² ou maior (obesidade – muito acima do peso) ou,
- 27 kg/m² ou maior (sobrepeso – acima do peso) e problemas de saúde relacionados ao peso (como diabetes, pressão arterial elevada, níveis anormais de gorduras no sangue, problemas respiratórios durante o sono chamado de apneia obstrutiva do sono) (31).

Em agosto de 2020 foi aprovada pela Anvisa a ampliação de uso de Liraglutida 3mg para o controle de peso em adolescentes a partir de 12 anos, em associação a aconselhamento de nutrição saudável e atividade física, com:

- *peso corporal acima de 60 kg e*
- *obesidade (IMC correspondendo a ≥ 30 kg/m² para adultos por pontos de corte internacionais) (31).*

Liraglutida 3mg foi aprovado nos Estados Unidos pelo US *Food and Drug Administration* (FDA) em 2014 (35), e na União Europeia pelo *European Medicines Agency* (EMA) em 2015 (36). O medicamento também está licenciado em outros países, como Alemanha, Arábia Saudita, Austrália, Barém, Bélgica, Brasil, Canadá, Catar, Chile, Coreia do Sul, Croácia, Dinamarca, Emirados Árabes Unidos, Espanha, Estados Unidos, Finlândia, Grécia, Holanda, Hong Kong, Israel, Itália, Kuwait, Líbano, México, Portugal, Reino Unido, Rússia, Suécia e Suíça (37).

A evidência clínica de liraglutida 3mg na redução de peso de pacientes com obesidade é proveniente de um programa clínico composto por quatro ensaios clínicos randomizados de fase III, os quais são apresentados abaixo (38-41):

- SCALE Obesidade e pré-diabetes (*ensaio 1839*; NCT01272219)
- SCALE Diabetes (*ensaio 1922*; NCT01272232)
- SCALE Manutenção (*ensaio 1923*; NCT00781937)
- SCALE Apneia do sono (*trial 3970*; NCT01557166)

O programa SCALE (*Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence*) demonstrou redução de peso significativa em pacientes com obesidade que fizeram uso de liraglutida 3mg acompanhado de dieta hipocalórica e atividade física ao longo de um (39) e três anos (42), com aumento da qualidade de vida dos participantes (43-44). Além disso, o benefício também foi observado para pacientes com obesidade e diabetes (40), apneia do sono (38) e como manutenção do peso perdido durante a realização prévia de dieta hipocalórica e atividade física por pacientes com obesidade, promovendo perda de peso adicional (41).

A descrição geral da tecnologia está apresentada no Quadro 2.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Liraglutida
Nome comercial	Saxenda®
Apresentação	Solução injetável de liraglutida 6 mg/mL, disponível em sistema de aplicação preenchido com 3 mL cada. O sistema de aplicação Liraglutida 3mg pode dispensar doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg. Cada embalagem contém 3 sistemas de aplicação. Forma de administração: subcutânea.
Detentor do registro	Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda. Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683 Araucária/PR CNPJ: 82.277.955/0001-55
Fabricante	Novo Nordisk A/S Bagsværd, Dinamarca ou Novo Nordisk Pharmaceutical Industries, LP. Clayton, Estados Unidos da América
Indicação aprovada na Anvisa	Liraglutida 3mg é indicado em associação a uma dieta hipocalórica e aumento do exercício físico para controle crônico de peso em adultos com Índice de Massa Corporal (IMC) de: <ul style="list-style-type: none"> • 30 kg/m² ou maior (obesidade) ou, • 27 kg/m² ou maior (sobrepeso) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, como disglucemia (pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2), hipertensão arterial, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono (aprovado em fevereiro de 2016). <p><i>Ampliação de uso aprovada em agosto de 2020.</i> Indicado para o controle de peso em adolescentes a partir de 12 anos, em associação a aconselhamento de nutrição saudável e atividade física, com: <ul style="list-style-type: none"> • peso corporal acima de 60 kg e • obesidade (IMC correspondendo a ≥30 kg/m² para adultos por pontos de corte internacionais) </p>
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35kg/m ² , pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular.
Posologia e Forma de Administração	Liraglutida 3mg é administrado uma vez ao dia, e é recomendado que sua aplicação ocorra por volta do mesmo horário todos os dias, independentemente das refeições. O medicamento deve ser injetado por via subcutânea no abdome, coxa ou parte superior do braço.

Fonte: Adaptado da bula do medicamento e do dossiê da demandante (31,37)

Modo de ação: A Liraglutida 3mg atua de modo semelhante ao GLP-1 endógeno, ao se ligar e ativar o receptor de GLP-1. Estes receptores são encontrados em diversos órgãos e

tecidos, incluindo o pâncreas, estômago, intestino, coração, rins e o sistema nervoso central e periférico. Uma vez ativado, diversos processos são desencadeados, dentre os quais se observa a redução da velocidade de esvaziamento gástrico, a redução da fome, o aumento de saciedade, o que leva a diminuição do consumo calórico e a perda de peso (32).

Posologia: Liraglutida 3mg é administrado uma vez ao dia, sendo a dose inicial recomendada de 0,6 mg. A dose deve ser aumentada para 3,0 mg em incrementos de 0,6 mg com intervalos de pelo menos uma semana. O cronograma de escalonamento de dose listado na Tabela 9 deve ser utilizado para todos os pacientes, com o objetivo de melhorar a tolerância gastrontestinal (Quadro 3) (31).

Quadro 3. Cronograma de escalonamento da dose de liraglutida 3mg.

Etapa	Dose/dia	Semanas
Titulação: escalonamento da dose por 4 semanas	0,6 mg	≥ 1
	1,2 mg	≥ 1
	1,8 mg	≥ 1
	2,4 mg	≥ 1
Dose de manutenção	3,0 mg	

O paciente deve ser reavaliado após pelo menos três meses (12 semanas) na dose diária de 3,0 mg para mensuração dos objetivos terapêuticos. O tratamento com liraglutida 3mg deve ser descontinuado após 12 semanas sob a dose de 3,0 mg/dia caso o paciente não apresente perda ponderal $\geq 5\%$ do peso inicial (31).

Para adolescentes com idade entre 12 e 18 anos e acima de 60 kg, deve ser usado um esquema de escalonamento de dose semelhante ao dos adultos. A dose deve ser aumentada até 3,0 mg (dose de manutenção) ou até atingir a dose máxima tolerada pelo paciente. Doses diárias superiores a 3,0 mg não são recomendadas. Por fim, Liraglutida 3mg não é recomendado para uso em crianças menores de 12 anos ou em adolescentes (entre 12 e 18 anos) com peso corporal igual ou inferior a 60 kg (31)

Contraindicações: Liraglutida 3mg é contraindicado em pacientes com alergia (hipersensibilidade) a liraglutida ou a algum dos seus excipientes (31).

Precauções e advertências: o uso de liraglutida não é recomendado em pacientes com insuficiência cardíaca grave, ou problema grave no estômago ou nos intestinos, que resulte no atraso do esvaziamento do estômago (denominado gastroparesia) ou se tiver alguma doença inflamatória do intestino (31).

Conforme informações da responsável pelo produto, há pouca experiência com liraglutida em pacientes com problemas renais e/ou hepáticos (31).

Foi observada pancreatite aguda com o uso de agonistas do receptor de GLP-1. Em caso de suspeita de inflamação do pâncreas (pancreatite) liraglutida deve ser descontinuado. Se a pancreatite aguda for confirmada, liraglutida não deve ser reiniciado (31).

Reações adversas: as reações adversas gastrointestinais foram as mais frequentes relatadas durante o tratamento com liraglutida. As reações adversas relatadas por adultos são apresentadas na tabela 12, listadas por sistema corporal e frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$) (31) (Quadro 4).

Quadro 4. Reações adversas reportadas por adultos, de acordo com o sistema corporal e frequência.

Sistema corporal	Frequência	Reação adversa
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Náusea, vômito, diarreia, constipação
	Comum	Boca seca, dispepsia, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, dor abdominal superior, flatulência, eructação, distensão abdominal
	Incomum	Pancreatite***, atraso no esvaziamento gástrico****
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Comum	Hipoglicemia*
	Incomum	Desidratação
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comum	Reações no local da injeção, astenia**, fadiga**
	Incomum	Mal-estar**
Distúrbios hepatobiliares	Comum	Colelitíase***
	Incomum	Colecistite***
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia
	Comum	Tontura**, disgeusia**
Distúrbios cutâneos e subcutâneos	Incomum	Urticária
Distúrbios cardíacos	Incomum	Taquicardia
Distúrbios renais e urinários	Rara	Insuficiência renal aguda, comprometimento renal
Distúrbios do sistema imunológico	Rara	Reação anafilática
Distúrbios psíquicos	Comum	Insônia**
Investigações	Comum	Aumento da lipase Aumento da amilase

* Hipoglicemia (baseada em sintomas autorrelatados pelos pacientes e não confirmados por medições da glicemia) relatada em pacientes sem diabetes *mellitus* tipo 2 tratados com Liraglutida 3mg em combinação com dieta e exercício. Vide abaixo para informações adicionais.

** Principalmente observado durante os primeiros 3 meses de tratamento.

*** Vide seção "5 na bula. Advertências e Precauções."

**** Estudos clínicos controlados, fase 2, 3a e 3b

Fonte: Adaptado da bula de liraglutida 3mg (31)

5.1. Preço proposto para incorporação

Quadro 5. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²
6 MG/ML SOL INJ CT X 3 CAR VD TRANS X 3 ML X 3 SIST APLIC PLAS	R\$ 272,04	R\$ 561,76

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê (37).

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (45).

O preço proposto corresponde a 48% do PMVG 18%, o que corresponde a um desconto aproximado de 52% (Quadro 5). De acordo com a lista de preços de medicamentos da CMED, de 03/01/2023 (atualizada em 09/01/2023), todas as apresentações do medicamento se encontram na lista negativa de concessão de crédito tributário PIS/COFINS (45).

O medicamento está disponível em três apresentações na lista de preços da CMED. Entretanto, somente a apresentação solicitada para incorporação foi comercializada no ano de 2022, a qual contem ao todo 54 mg do medicamento (45).

5.2. Custo por miligrama e custo anual de tratamento

O custo por miligrama (mg) de liraglutida 3mg é de R\$ 5,04 (R\$ 272,04 / 54 mg). O custo da fase de titulação do tratamento com liraglutida, que envolve o aumento escalonado de 0,6 mg a cada semana durante as quatro primeiras semanas (conforme descrito no Quadro 3) é de R\$ 211,59. O custo do primeiro trimestre de tratamento, o qual inclui o custo da fase de titulação mais o custo de dois meses de tratamento com a dose de manutenção (3mg) é de R\$ 1.131,60.

O custo de cada trimestre em tratamento exclusivo com a fase de manutenção é de R\$ 1.380,03. O custo anual da fase de manutenção com a dose de 3mg é de R\$ 5.520,11.

Portanto, o custo do primeiro ano de tratamento é de R\$ 5.271,69 (fase de titulação + 3 trimestres na fase de manutenção) e dos demais anos é de R\$ 5.520,11 (fase de manutenção).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda sobre eficácia e segurança de liraglutida 3mg em pacientes com obesidade e IMC acima de 35 kg/m², pré-diabetes e de alto risco de DCV em comparação com tratamento convencional com base em medidas de estilo de vida, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1. Evidências apresentadas pela demandante

A pergunta de pesquisa estruturada pela demandante para nortear seu parecer técnico-científico está detalhada no Quadro 6.

Quadro 6. Pergunta de pesquisa elaborada pelo demandante estruturada no formato PICOT.

Acrônimo	Parâmetro	Descrição
P	População	Indivíduos com obesidade e IMC acima de 35 kg/m ² , pré-diabetes* e alto risco de DCV**.
I	Intervenção	Liraglutida 3mg (Liraglutida 3mg)
C	Comparador	Placebo e ou/tratamento convencional (medidas de estilo de vida, tais como dieta e exercício físico)
O	Desfechos (Outcomes)	Redução do peso corporal ou índice de massa corpórea (IMC), controle glicêmico, desenvolvimento de diabetes, controle de outros fatores de risco cardiovasculares, desfechos relatados pelo paciente (patient reported outcomes – PROs) e desfechos de segurança.
T	Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR)

Nota: * O diagnóstico de pré-diabetes foi baseado no cumprimento de pelo menos um dos três critérios da American Diabetes Association (ADA) (2010), em duas avaliações consecutivas: 5,7 a 6,4% de hemoglobina glicada ou concentração de glicose plasmática em jejum entre 100 mg/dL (5,6 mmol/L) e 125 mg/dL (6,9 mmol/L), ou concentração de glicose plasmática 2 horas pós-exposição entre 140 mg/dL (7,8 mmol/L) e 199 mg/dL (11,0 mmol/L)¹¹⁵. ** Alto risco de DCV foi definido como o cumprimento de pelo menos um dos seguintes critérios: Colesterol total > 193,35mg/dL (5mmol/L) ou PAS >140 mmHg ou HDL <38,67mg/dL (1.0 mmol/L) para homens e < 50,27mg/dL 1.3 mmol/L para mulheres ou outra definição aplicada na publicação). Fonte: Dossiê do demandante (37).

De acordo com a demandante, a busca bibliográfica foi realizada no dia 01 de dezembro de 2021 nas bases *Medline* via *Pubmed*, *Embase* e *Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL)*. Foram utilizados descritores e sinônimos para a população de interesse, intervenção e tipo de estudo, com a adaptação necessária a cada base de dados. Para a população, não foram incluídos termos referentes ao risco de DCV e pré-diabetes para aumentar a amplitude da busca. As estratégias de busca e resultados de cada busca estão descritas no Anexo 1.

Foram identificadas 2.042 referências únicas, das quais 117 foram selecionadas para a avaliação do texto completo (Anexo 2). Nenhuma publicação identificada preencheu todos os critérios de elegibilidade definidos a priori na pergunta PICOT, especialmente quanto à característica da população-alvo, de pacientes com IMC ≥ 35 kg/m², pré-diabetes e alto risco de DCV. Evidências para essa população específica foram apresentadas pela Novo Nordisk ao *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), para incorporação de liraglutida 3mg com a mesma indicação no Reino Unido, em análise de subgrupo considerando pacientes do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* (NCT01272219).

Por essa razão, os critérios para população na revisão sistemática foram flexibilizados pelo para inclusão de pacientes com IMC ≥ 35 kg/m², com pré-diabetes com ou sem alto risco de DCV. Ao final da seleção, apenas o estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* foi considerado elegível, com resultados descritos em 7 diferentes publicações (39,42-44,46-48). Dentre as publicações incluídas pelo demandante, apenas 2 publicações apresentam resultados para o subgrupo de pacientes com IMC ≥ 35 kg/m² (duas análises secundárias do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* preencheram todos os critérios de inclusão) (47-48). No entanto, para uma descrição mais completa do estudo em questão, outras 5 publicações primárias e de seguimento prolongado para a população completa de análise também foram incluídas, totalizando as 7 publicações informadas pelo demandante. Das 7 publicações incluídas, 5 eram artigos completos (39,42-44,48) e 2 eram resumos de conferência/congresso (46-47).

Para avaliação crítica das publicações incluídas, o demandante utilizou a ferramenta *The Risk of Bias 2* (RoB 2) (49). O risco de viés global apresentou algumas preocupações para todos os desfechos, devido a algumas preocupações por desvio das intervenções pretendidas e por dados faltantes (Anexo 3).

A certeza da evidência foi avaliada pelo *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) (50). A qualidade da evidência foi considerada como moderada a alta para os desfechos co-primários de eficácia. Para os desfechos de percentual de pacientes com perda de peso $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ e tempo até progressão para DM2, a qualidade da evidência foi avaliada como alta devido ao grande tamanho de efeito. Para eventos adversos graves a qualidade foi considerada baixa, pois foi rebaixada por evidência indireta e por imprecisão (Anexo 4).

6.2. Análise crítica da evidência clínica

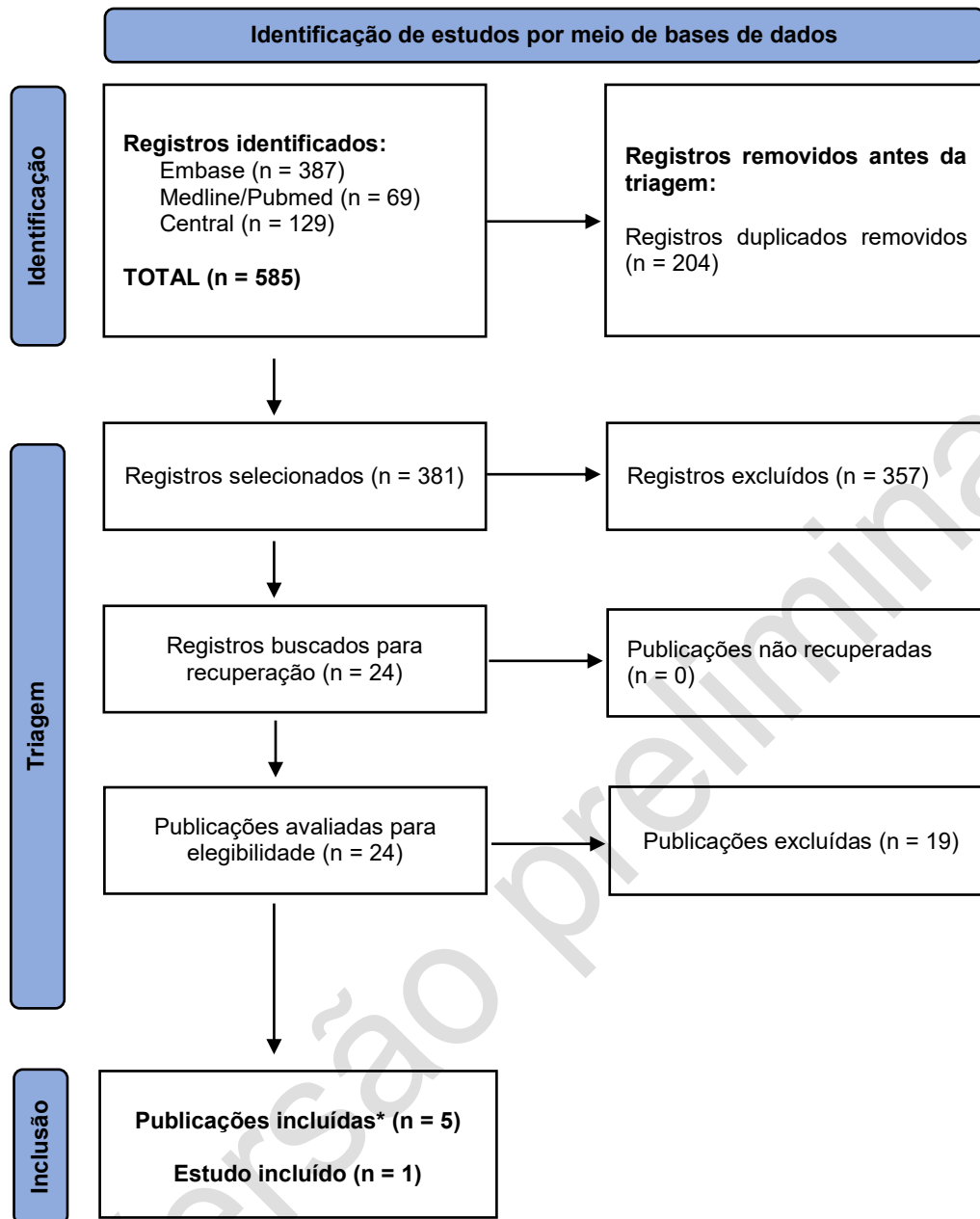
A pergunta de pesquisa, o acrônimo PICOT, bem como os critérios de inclusão e de exclusão definidos pelo demandante foram consideradas como parcialmente adequados, pois não incluíram outros potenciais comparadores, como a cirurgia bariátrica. Foi necessário realizar novas estratégias de busca para a atualização dos resultados e confirmação das informações apresentadas pelo demandante. Foram utilizadas as bases de dados Embase, Medline via Pubmed e Central.

Para a nova estratégia de busca, foi considerada a população definida pelo demandante no PICOT, com a inclusão dos termos “obesidade” e “pré-diabetes” e seus respectivos sinônimos. A nova busca foi conduzida em 18 de janeiro de 2023 e as estratégias de busca utilizadas para cada base de dados estão descritas no Apêndice 1.

Ao todo, foram identificados 585 registros nas bases de dados pesquisadas. Após a remoção de duplicatas, 381 registros foram avaliados pelo título e resumo para identificar se atendiam aos critérios de inclusão. Ao final, 24 registros foram localizados para leitura completa (Figura 4).

Após leitura de texto completo, foram incluídas 5 publicações relacionadas ao estudo SCALE Obesidade e pré-diabetes.

Figura 4. Fluxograma da identificação e triagem dos estudos avaliados no parecer técnico científico.



Fonte: Elaboração própria com o uso do The PRISMA 2020 statement (51)

* 5 publicações derivadas de um único estudo: *SCALE Obesidade e pré-diabetes*.

As 5 publicações incluídas na análise crítica também foram incluídas pela demandante (39,42-44,48). Dois estudos incluídos pelo demandante não foram incluídos na análise crítica devido ao tipo de publicação, os quais eram resumos de congresso (46-47). No Quadro 7 estão apresentados os estudos incluídos pela demandante e na análise crítica.

Quadro 7. Publicações incluídas para análise de evidência clínica sobre liraglutida 3mg derivados do estudo SCALE obesidade e pré-diabetes.

Autor (ano) (Referência)	Incluído		Motivo de não inclusão	Tipo de análise	População alvo ¹	Desfecho principal
	Demandante	SE-Conitec				
Pi-Sunyer et al. (2015) (39)	Sim	Sim		Principal	Não	Perda de peso
Kolotkin et al. (2016) (43)	Sim	Sim		Principal	Não	Qualidade de vida
Madsbad et al. (2016) (46)	Sim	Não	Tipo de publicação (resumo)	<i>post-hoc</i>	Não	Controle glicêmico
Le Roux et al. (2017a) (42)	Sim	Sim		Principal ²	Não	Incidência de DM2
Le Roux et al. (2017b) (48)	Sim	Sim		<i>post-hoc</i>	Sim	Perda de peso
Bluhner et al. (2017) (47)	Sim	Não	Tipo de publicação (resumo)	<i>post-hoc</i>	Sim	Perda de peso
Kolotkin et al. (2018) (44)	Sim	Sim		<i>post-hoc</i>	Não	Qualidade de vida

¹ População alvo = pacientes com IMC ≥ 35 kg/m², com pré-diabetes com ou sem alto risco de DCV. ² Subgrupo (braço) de pacientes com pré-diabetes.
Fonte: elaboração própria.

Para uma descrição mais completa do estudo SCALE obesidade e pré-diabetes, o que irá permitir uma caracterização e contextualização do estudo, as publicações primárias e de seguimento prolongado para a população completa de análise também foram incluídas. Entretanto, será dada maior ênfase na análise *post-hoc* de Le Roux e colaboradores (48), a qual apresenta os principais resultados para a população alvo do presente relatório.

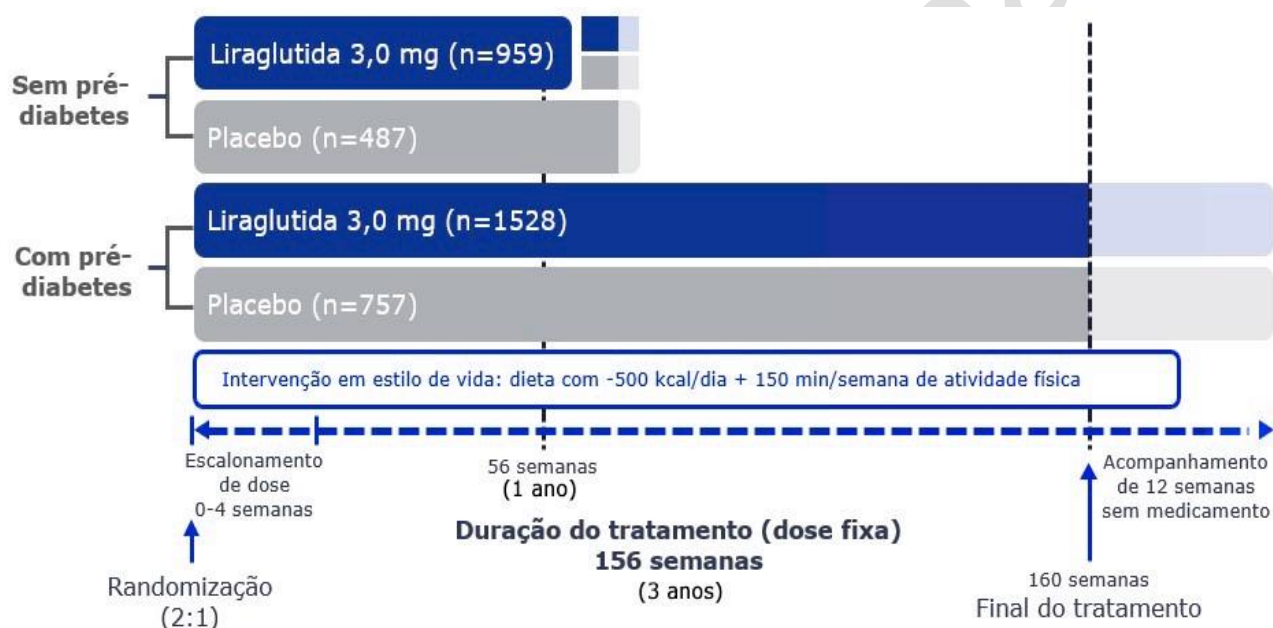
6.2.1. SCALE obesidade e pré-diabetes

O estudo pivotal fase IIIa de Liraglutida 3mg para o tratamento da obesidade em pacientes com pré-diabetes foi o SCALE Obesidade e pré-diabetes (NCT01272219, *ensaio* 1839), em que a eficácia a longo prazo de liraglutida 3mg foi avaliada, o qual teve os seus resultados divulgados por meio de diferentes publicações. O estudo principal teve 56 semanas de duração e incluiu pacientes com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) ou sobrepeso (IMC ≥ 27 kg/m² mais comorbidades) com e sem pré-diabetes (n=3.731 pacientes no total) (39,52). Além disso, o estudo teve um período de extensão pré-planejado de 2 anos para pacientes com pré-diabetes na triagem (2.254 pacientes no total) para avaliar o efeito de liraglutida 3mg no início do diabetes tipo 2 por um total de 3 anos (42,52).

O SCALE obesidade e pré-diabetes (NCT01272219, *ensaio 1839*) foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego (investigadores e pacientes eram cegos durante toda a duração do estudo; em que Novo Nordisk foi desvendado após 1 ano), controlado por placebo, grupo paralelo, multicêntrico (191 centros), multinacional (27 países), conduzido na Europa, América do Norte, América do Sul (incluindo o Brasil), Ásia, África e Austrália.

Os participantes do estudo foram randomizados 2:1 (dois para um) para receber liraglutida 3mg (n = 2.487) ou placebo (n = 1.244) como adjuvante à dieta e exercícios e estratificados de acordo com o estado de pré-diabetes (de acordo com os critérios da *American Diabetes Association [ADA]* de 2010) (39,42,52,53). O projeto de teste é ilustrado na Figura 5.

Figura 5. Desenho do estudo *SCALE* Obesidade e pré-diabetes.



Fonte: Adaptado de Pi-Sunyer et al. (2015) (39).

Os principais resultados do estudo 1839 foram publicadas em Pi-Sunyer et al., (2015) e Le Roux et al., (2017a) (39,42).

Na tabela 2 está descrito um resumo das principais características do estudo SCALE obesidade e pré-diabetes.

Tabela 2. Síntese das características do estudo *SCALE* Obesidade e pré-diabetes avaliando a liraglutida 3mg em pacientes adultos com obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ mais comorbidades) com e sem pré-diabetes.

Característica	Descrição
Estudo	<i>SCALE Obesity and Prediabetes</i>
Registro de protocolo	NCT01272219
Publicação resultados primários	Pi-Sunyer <i>et al.</i> (2015)
Amostra	N = 3.731
Idade (anos), média \pm DP	45,1 \pm 12,0
Média de peso na linha de base (Kg), média \pm DP	106,2 \pm 21,4
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo, multicêntrico, de fase III
Intervenção	Injeções subcutâneas de liraglutida uma vez ao dia, iniciando com dose de 0,6 mg com incrementos semanais de 0,6 mg até 3,0 mg + aconselhamento de modificação do estilo de vida (atividade física e dieta)
Comparador	Placebo + aconselhamento de modificação do estilo de vida (dieta deficitária de 500 kcal/dia e pelo menos 150 minutos de atividade física por semana).
Duração do estudo	Seguimento primário: 56 semanas Seguimento final: 160 semanas (3 anos)
Desfechos avaliados	Desfechos co-primários: <ul style="list-style-type: none"> • Mudança de peso desde a linha de base • Proporção de pacientes que perderam pelo menos 5% do peso corporal inicial • Proporção de pacientes que perderam mais de 10% do peso corporal inicial Desfechos secundários: <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos, alterações no IMC, circunferência abdominal, variáveis de controle glicêmico, biomarcadores cardiometabólicos e qualidade de vida relacionada à saúde.

Legenda: DP = desvio padrão. **Fonte:** Adaptado do dossiê da demandante (37)

No estudo de Pi-Sunyer e colaboradores (2015) (39) é apresentada a descrição das características sociodemográficas e de linha de base de todos os pacientes incluídos no estudo *SCALE* obesidade e pré-diabetes (**ambos os braços de acompanhamento: sem pré-diabetes e com pré-diabetes**). No geral, os grupos de liraglutida 3mg e placebo foram bem pareados em relação às características sociodemográficas e basais. Esses resultados estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Características sociodemográficas e basais de todos os pacientes randomizados no estudo SCALE obesidade e pré-dabetes. Pacientes com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² mais comorbidades) e com e sem pré-diabetes.

Características gerais	Liraglutida (n = 2.487)	Placebo (n = 1.244)
Sexo		
Feminino	1957 (78,7)	971 (78,1)
Masculino	530 (21,3)	273 (21,9)
Idade (anos)	45,2 \pm 12,1	45,0 \pm 12,0
Etnia		
Branco	2107 (84,7)	1061 (85,3)
Pretos	242 (9,7)	114 (9,2)
Asiáticos	90 (3,6)	46 (3,7)
Índio americano ou nativo do Alasca	5 (0,2)	4 (0,3)
Nativo havaiano ou outro ilhéu do Pacífico	2 (<0,1)	2 (0,2)
Grupo étnico hispânico ou latino	259 (10,4)	134 (10,8)
Outras	41 (1,6)	17 (1,4)
Peso (Kg)	106,2 \pm 21,2	106,2 \pm 21,7
Índice de massa corporal	38,3 \pm 6,4	38,3 \pm 6,3
Índice de massa corporal (categorias)		
27 a 29,9 (sobrepeso)	66 (2,7)	44 (3,5)
30 a 34,9 (obesidade classe I)	806 (32,4)	388 (31,2)
35 a 39,9 (obesidade classe II)	787 (31,6)	398 (32,0)
≥ 40 (obesidade classe III)	828 (33,3)	414 (33,3)
Circunferência abdominal (cm)	115,0 \pm 14,4	114,5 \pm 14,3
Hemoglobina glicada (%)	5,6 \pm 0,4	5,6 \pm 0,4
Glicemia de jejum (mg/dL)	95,9 \pm 10,6	95,5 \pm 9,8
Insulina em jejum (μU/ml§)	16,3 \pm 79,8	16,1 \pm 89,3
Pressão arterial (mmHg)		
Sistólica	123,0 \pm 12,9	123,2 \pm 12,8
Diastólica	78,7 \pm 8,6	78,9 \pm 8,5
Colesterol (mg/dL)		
Total	193,7 \pm 19,1	194,3 \pm 18,8
LDL	111,6 \pm 27,9	112,2 \pm 27,6
HDL	51,4 \pm 26,2	51,0 \pm 26,4
VLDL	25,1 \pm 49,6	25,7 \pm 49,4

Ácidos graxos livres (mmol/Litro)	0,45 ± 40,5	0,46 ± 39,7
Triglicédeos (mg/dL)	126,2 ± 56,9	128,9 ± 61,0
Pré-diabetes	1528 (61,4)	757 (60,9)
Dislipidemia	737 (29,6)	359 (28,9)
Hipertensão	850 (34,2)	446 (35,9)

Fonte: adaptado de Py-Sunier et al, 2015 (39)

A seguir estão apresentadas as características gerais do braço do estudo que permaneceu em acompanhamento por 3 anos (somente **pacientes com pré-diabetes**), com base no estudo de Le Roux et al., (2017a) o que permitirá caracterizar a população geral avaliada no seguimento de 3 anos.

As características sociodemográficas e basais dos pacientes randomizados que permaneceram em acompanhamento por 3 anos estão resumidas na Tabela 4. No geral, os grupos de liraglutida 3mg e placebo foram bem pareados em relação às características sociodemográficas e basais. A idade média de todos os pacientes randomizados foi de 47,5 anos e 76,0% dos pacientes eram mulheres (42).

Tabela 4. Características sociodemográficas e basais dos pacientes randomizados no braço para acompanhamento por 3 anos. Pacientes com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² mais comorbidades) e com pré-diabetes.

Variáveis	Liraglutida 3mg (N=1.505)	Placebo (N=749)	Total (N=2.254)
Anos de idade	47,5 (11,7)	47,3 (11,8)	47,5 (11,7)
Altura (m)	1,66 (0,09)	1,66 (0,09)	1,66 (0,09)
Peso corporal em jejum (kg)	107,5 (21,6)	107,9 (21,8)	107,6 (21,6)
IMC (kg/m²)	38,8 (6,4)	39,0 (6,3)	38,8 (6,4)
HbA_{1c} (%)	5,8 (0,3)	5,7 (0,3)	5,7 (0,3)
Glicemia plasmática em jejum (mmol/L)	5,5 (0,6)	5,5 (0,5)	5,5 (0,6)
Sexo			
Feminino	75,80%	76,50%	76,00%
Masculino	24,20%	23,50%	24,00%
Raça			
Branco	83,50%	83,80%	83,60%
Negro ou afro-americano	9,70%	9,50%	9,60%
Asiático	5,00%	5,20%	5,10%
Outro ¹	1,90%	1,50%	1,70%
Condição de fumante			
Fumante atual	14,40%	16,60%	15,10%
Nunca fumei	58,90%	57,70%	58,50%
Fumante anterior	26,70%	25,80%	26,40%
História de doença CV (pesquisa SMQ)²			
Sim	12,70%	13,20%	12,90%
Não	87,30%	86,80%	87,10%
Dislipidemia²			
Sim	33,20%	33,20%	33,20%
Não	66,80%	66,80%	66,80%
Hipertensão²			
Sim	42,20%	41,70%	41,90%
Não	57,80%	58,30%	58,10%

CV: cardiovascular; N: número de pacientes; SMQ: consulta *MedRA* padronizada (do inglês: *Standardised MedDRA Queries*)

¹ incluindo “índio americano ou nativo do Alasca”, “nativo havaiano ou outra ilha do Pacífico” ou “outros”; ²O histórico de doença CV dislipidemia foi com base em uma pesquisa SMQ do histórico médico. Valores para variáveis contínuas são médias (desvio-padrão).

Fonte: adaptado de Le Roux et al., (2017a) (42)

As características basais da população específica com IMC ≥ 35 kg/m² e pré-diabetes, a qual foi avaliada no estudo de Le Roux et al., (2017b) estão descritas na tabela 5 a seguir

Tabela 5. Características sociodemográficas e basais dos indivíduos sem diabetes, por IMC de linha de base 27 a <35 e ≥ 35 kg/m².

Desfecho	IMC na Linha de Base ≥ 35 kg/m ² (n = 2.383)	
	Liraglutida 3mg 1.581	Placebo (n = 802)
Peso corporal (kg)	115,1 (20,2)	115,0 (20,9)
IMC (kg/m²)	41,5 (5,7)	41,5 (5,5)
Feminino (%)	79,4	77,7
Idade (anos)	44,3 (11,9)	44,3 (12,2)
Pré-diabetes (%)	65,3	66,1
HbA1c (%)	5,6 (0,4)	5,6 (0,4)
GJ (mg/dL)	95,4 (10,8)	95,4 (9,0)
PAS (mmHg)	123,9 (12,8)	124,5 (12,5)
PAD (mmHg)	79,2 (8,6)	79,6 (8,3)

As variáveis contínuas estão descritas como média (desvio-padrão). As variáveis categóricas estão descritas como n (%). *IMC, índice de massa corporal; HbA1c, hemoglobina glicada; GJ, glicemia em jejum; PAS, Pressão arterial sistólica; PAD, Pressão arterial diastólica.*
Fonte: Adaptado de Le Roux et al. (2017b)

Os resultados dos estudos primários e análises secundárias incluídas estão descritos resumidamente na tabela 6 a seguir.

Tabela 6. Principais resultados de eficácia e segurança para liraglutida 3mg.

Autor (ano) (Referência)	Duração	População alvo ¹	Desfecho principal	Síntese
Pi-Sunyer et al. (2015) (39)	1 ano	Não	Perda de peso	<p>Perda de peso Liraglutida: - 8,0 ± 6,7% (8,4 ± 7,3 kg) Placebo: -2,6 ± 5,7% (2,8 ± 6,5 kg) valor-p <0,001</p> <p>Redução ≥ 5% no peso Liraglutida: 63,2% de 2437 Placebo: 27,1% de 1225 valor-p <0,001</p> <p>Redução ≥ 10% no peso Liraglutida: 33,1% de 2437 Placebo: 10,6% de 1225 valor-p <0,001</p> <p>Eventos Adversos Liraglutida: 1992/2481 (80,3%) Placebo: 783/1242 (63,3%) valor-p <0,001 (calculado)</p> <p>Eventos Adversos Graves Liraglutida: 154/2481 (6,2%) Placebo: 62/1242 (5%) valor-p = 0,135 (calculado)</p>
Kolotkin et al. (2016) (43)	1 ano	Não	Qualidade de vida	<p>Melhora no IWQOL-Lite total OR 1,56 (1,35 - 1,88) valor-p < 0,001</p> <p>Melhora no SF-36 PCS OR 1,60 (1,35 - 1,90) valor-p < 0,001</p> <p>Melhora no SF-36 MCS OR 1,14 (0,96 - 1,35) valor-p = 0,143</p>
Le Roux et al. (2017a) (42)	3 anos	Não	Incidência de DM2	<p>Incidência de DM Liraglutida: 26/1472 (2%) Placebo: 46/738 (6%) valor-p <0,001</p> <p>Perda de peso Liraglutida: - 6,1 ± 7,3% (6,5 ± 8,1 kg) Placebo: -1,9 ± 6,3% (2,0 ± 7,3 kg) valor-p <0,001</p> <p>Redução ≥ 5% no peso Liraglutida: 49,6% de 1472 Placebo: 23,7% de 738 valor-p <0,001</p> <p>Redução ≥ 10% no peso Liraglutida: 24,8% de 1472 Placebo: 9,9% de 738 valor-p <0,001</p> <p>Eventos Adversos Liraglutida: 1421/1501 (95%) Placebo: 668/747 (89%) valor-p <0,001 (calculado)</p> <p>Eventos Adversos Graves Liraglutida: 227/1501 (15%)</p>

				Placebo: 96/747 (13%) valor-p = 0,148 (calculado)
Le Roux et al. (2017b) (48)	1 ano	Sim	Perda de peso	<p>Perda de peso Liraglutida: - 7,9% (-8,9 kg) Placebo: -2,6% (-3,1 kg) valor-p <0,001</p> <p>Redução ≥ 5% no peso Liraglutida: 62,0% de 1581 Placebo: 27,0% de 802 valor-p <0,001</p> <p>Redução ≥ 10% no peso Liraglutida: 31,7% de 1581 Placebo: 9,8% de 802 valor-p <0,001</p> <p>Eventos Adversos Liraglutida: 1487/1608 (92,5%) Placebo: 675/811 (83,2%) valor-p <0,001 (calculado)</p> <p>Eventos Adversos Graves Liraglutida: 102/1608 (6,3%) Placebo: 37/811 (4,6%) valor-p = 0,076 (calculado)</p>
Kolotkin et al. (2018) (44)	3 anos	Não	Qualidade de vida	<p>Melhora no IWQOL-Lite total OR 1,63 (1,32 - 2,01) valor-p < 0,001</p> <p>Melhora no SF-36 PCS OR 1,24 (1,00 - 1,54) valor-p = 0,055</p> <p>Melhora no SF-36 MCS OR 1,18 (0,95 - 1,47) valor-p = 0,143</p>

Os desfechos de eficácia com valor-p < 0,05 foram favoráveis a liraglutida. Os desfechos de segurança com valor-p < 0,05 foram desfavoráveis a liraglutida.

IWQOL-Lite = Impact of Weight on Quality of Life-Lite; SF-36 = Short Form-36; MCS = componente mental; PCS = componente físico.

Fonte: elaboração própria.

Pi-Sunyer e colaboradores (2015) descrevem os resultados primários do estudo, considerando o seguimento de 56 semanas. Os pacientes do grupo liraglutida perderam uma média \pm desvio-padrão de $8,0 \pm 6,7\%$ ($8,4 \pm 7,3$ kg) de seu peso corporal, enquanto os pacientes do grupo placebo perderam uma média de $2,6 \pm 5,7\%$ ($2,8 \pm 6,5$ kg) do seu peso corporal ($p < 0,05$). Além disso, foi observada uma maior proporção de pacientes que atingiram redução de 5% e 10% do peso corporal no tratamento com liraglutida ($p < 0,05$). Os eventos adversos foram mais comuns com liraglutida ($p < 0,05$), entretanto, a proporção de eventos adversos graves não foi diferente entre os grupos ($p > 0,05$) (39).

Le Roux et al. (2017a) apresentam os resultados para o acompanhamento em 3 anos (160 semanas) dos pacientes do estudo do estudo SCALE Obesidade e pré-diabetes, com o objetivo de avaliar a incidência de DM2 em indivíduos com pré-diabetes. Na semana 160, 26 (2%) de 1.472 indivíduos no grupo liraglutida versus 46 (6%) de 738 no grupo placebo foram diagnosticados com DM2 durante o tratamento. Além disso, foi observada uma maior

proporção de pacientes que atingiram redução de 5% e 10% do peso corporal no tratamento com liraglutida ($p < 0,05$). Os eventos adversos foram mais comuns com liraglutida ($p < 0,05$), entretanto, a proporção de eventos adversos graves não foi diferente entre os grupos ($p > 0,05$) (42).

Kolotkin e colaboradores (2016) avaliaram a qualidade de vida relacionada a saúde em 56 semanas. Dois questionários separados foram usados para avaliar a QVRS: Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQOL-Lite) e o questionário de saúde Short Form-36 versão 2 (SF-36v2). As chances de alcançar uma melhora significativa para a pontuação total do IWQOL-Lite foram maiores com liraglutida 3mg do que com placebo [OR 1,59 (95% CI: 1,35; 1,88), $P < 0,0001$]. Quanto ao SF36, as chances de alcançar uma melhora significativa para o componente físico (PCS) foram significativamente maiores com liraglutida 3mg do que com placebo [OR 1,60 (95% CI: 1,35, 1,90), $P < 0,0001$]. No entanto, o efeito para a pontuação mental (MCS) não foi estatisticamente significativo [OR 1,14 (95% CI: 0,96, 1,35), $P = 0,1427$] (43).

Kolotkin e colaboradores (2018) avaliaram a qualidade de vida relacionada a saúde em 3 anos. As chances de alcançar uma melhora significativa para a pontuação total do IWQOL-Lite foram maiores com liraglutida 3,0 mg do que com placebo [OR 1,6 (95% CI: 1,3; 2,0), $p < 0,0001$]. Entretanto, a melhora observada no SF-36 resumo do componente físico (PCS) e no resumo do componente mental (MCS) é incerta ($p > 0,05$), não sendo observada diferença estatisticamente significativa em 3 anos (44).

Por fim, Le Roux e colaboradores (2017b), uma análise secundária, é a principal evidência dos efeitos na população com IMC superior a 35kg/m² com pré-diabetes (48). Os pacientes do grupo liraglutida perderam uma média \pm desvio-padrão de 7,9% de seu peso corporal, enquanto os pacientes do grupo placebo perderam uma média de 2,6% do seu peso corporal ($p < 0,05$). Além disso, os pacientes em uso de liraglutida apresentaram uma maior proporção de indivíduos alcançou $\geq 5\%$ e 10% de perda de peso na semana 56 com liraglutida 3mg ($p < 0,05$). Os eventos adversos foram mais comuns com liraglutida ($p < 0,05$), entretanto, a proporção de eventos adversos graves não foi diferente entre os grupos ($p > 0,05$) (48).

6.2.4. Avaliação do Risco de Viés

O risco de viés dos quatro desfechos co-primários do estudo SCALE Obesidade e pré-diabetes foram avaliados: perda média de peso e a proporção de participantes que perderam pelo menos 5% do peso corporal inicial e mais de 10% do peso corporal inicial, reportados na publicação de Pi-Sunyer et al. (2015) (39); e incidência de diabetes, o qual foi reportado na publicação de Le Roux et al. (2017a) (42). Adicionalmente, os desfechos de eventos adversos graves reportados em ambas as publicações também foram avaliadas.

O risco de viés global apresentou algumas preocupações para todos os desfechos, devido a algumas preocupações nos domínios “desvio das intervenções pretendidas” e “dados faltantes” (Figura 6).

Figura 6. Risco de viés de acordo com a ferramenta RoB 2.

<u>Estudo</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Geral</u>	
SCALE Obesidade e pré-diabetes (Pi-Sunyer et al., 2015)	Mudança do peso a partir da linha de base (56 semanas)	+	!	!	+	+	!	+
SCALE Obesidade e pré-diabetes (Pi-Sunyer et al., 2015)	% de pacientes que perderam \geq 5% de peso (56 semanas)	+	!	!	+	+	!	!
SCALE Obesidade e pré-diabetes (Pi-Sunyer et al., 2015)	% de pacientes que perderam \geq 10% de peso (56 semanas)	+	!	!	+	+	!	-
SCALE Obesidade e pré-diabetes (Pi-Sunyer et al., 2015)	Eventos adversos graves (56 semanas)	+	!	!	+	+	!	
SCALE Obesidade e pré-diabetes (Le Roux et al., 2017a)	Tempo até início da diabetes (160 semanas)	+	!	!	+	+	!	
SCALE Obesidade e pré-diabetes (Le Roux et al., 2017a)	Eventos adversos graves (160 semanas)	+	!	!	+	+	!	

Fonte: elaboração própria.

Quanto ao desvio das intervenções pretendidas, todas as análises consideraram o conjunto de análise completo, que incluía pacientes randomizados que tivessem recebido ao menos uma dose da intervenção pretendida e que apresentassem ao menos uma avaliação após a linha de base, não sendo, portanto, análise por intenção de tratar. Assim, uma análise por protocolo pode trazer risco de desvio nas intervenções pretendidas. Além disso, a taxa de descontinuação foi maior para liraglutida 3mg nas primeiras 12 semanas devido a eventos adversos, enquanto a taxa de descontinuação devido a ineficácia terapêutica aumentou em maior proporção com placebo.

Quanto a dados faltantes, o julgamento de algumas preocupações foi devido ao abandono do estudo de aproximadamente 28% dos pacientes no grupo liraglutida e 35,6% do grupo placebo em 56 semanas. Para o desfecho em 160 semanas, 47,4% e 55% dos pacientes do grupo liraglutida e placebo, respectivamente, abandonaram o estudo. Adicionalmente, em todas as análises o método de imputação de dados ausentes utilizado foi o LOCF, que não é considerado como um método que corrija viés por dados faltantes.

Ressalta-se que existem críticas importantes ao uso do LOCF como método para imputação de dados ausentes na literatura. Lachin (2017) indica que o LOCF não deve ser empregado como método válido de imputação em nenhuma análise (54). Tal afirmação decorre do fato de que quando os valores não estão faltando aleatoriamente (erro sistemático, viés), nenhuma expressão simples para a média e a variância da distribuição da mistura é possível sem suposições adicionais não verificáveis. Nesse sentido, todas as análises que usam LOCF são de veracidade no mínimo questionável e análises estatísticas mais válidas devem empregadas nos casos em que ocorrem dados ausentes.

Além disso, o uso do LOCF pode introduzir viés ao exagerar a eficácia dos medicamentos, quando comparado ao controle (placebo) (55).

Por fim, o uso do LOCF viola o princípio da intenção de tratar, além de, em certos casos, esse método não ser compatível com a exigência sensata de que o mecanismo que rege o abandono seja independente de medições futuras não observadas, covariáveis dadas, medições observadas no passado e a medição atual possivelmente ausente. Portanto, verifica-se que existem alternativas estatísticas, incluindo bayesianas, mais adequadas para lidar com os dados ausentes, as quais minimizam o risco de viés na imputação dos dados (56).

Para os demais domínios foi considerado um baixo risco de viés, pois o estudo foi randomizado, com alocação realizada por telefone ou sistema online de alocação provido pelo patrocinador. Pacientes, investigadores e financiador não estavam cientes dos grupos de alocação, sendo que liraglutida e placebo foram administrados utilizando o mesmo tipo de aplicador (FlexPen). Todos os desfechos avaliados foram desfechos co-primários do estudo, com avaliação e análises realizadas de acordo com o protocolo.

Por fim, ressalta-se que o julgamento de algumas preocupações se refere as publicações dos resultados primários em 56 semanas (população completa) e 160 semanas (subgrupo com pré-diabetes), não sendo avaliado o risco de viés da análise secundária (*post-hoc*) com o subgrupo de pacientes com IMC ≥ 35 kg/m², o que é pode ser considerada uma limitação importante. Apesar de análises secundárias serem utilizadas com certa frequência nas Avaliações de Tecnologias em Saúde, elas devem ser avaliadas com cautela, pois podem resultar em perda de poder estatístico e perda de controle sobre desequilíbrios aleatórios entre as subpopulações em estudo (57).

6.2.5. Avaliação da Certeza da Evidência

A certeza da evidência foi reduzida em um nível para todos os desfechos de eficácia e segurança devido à evidência indireta, porque o estudo SCALE Obesidade e pré-diabetes incluiu pacientes com características mais abrangentes do que a população de interesse da presente proposta de incorporação. A população de interesse é de pacientes com IMC ≥ 35 kg/m², com pré-diabetes e alto risco para DCV, enquanto a população geral do SCALE Obesidade e pré-diabetes foi de pacientes com IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² mais comorbidades, com e sem pré-diabetes (Quadro 8).

Nesse sentido, a qualidade da evidência foi classificada como moderada para os desfechos de eficácia co-primários.

Para eventos adversos graves, a certeza da evidência também foi rebaixada em um nível devido a imprecisão. Assim, a certeza da evidência foi considerada baixa para os desfechos de segurança (Quadro 8).

Para os desfechos de eficácia de proporção de pacientes que perderam $\geq 5\%$ do peso corporal, proporção de pacientes que perderam $\geq 10\%$ do peso corporal e tempo até início de diabetes mellitus tipo 2 foi observado uma grande magnitude de efeito. Entretanto, devido a evidência ser proveniente de um ensaio clínico randomizado, e não de estudos observacionais, a certeza da evidência não foi aumentada para esse critério, conforme as diretrizes de aplicação da ferramenta GRADE (58-61).

Ressalta-se que há uma importante limitação quanto a aplicação do GRADE para a evidência proveniente de um único estudo, como observado no estudo SCALE Obesidade e pré-diabetes. Isso decorre de fato de que alguns critérios do GRADE, como a inconsistência (heterogeneidade), ser necessariamente analisada na presença de resultados provenientes de

mais de um estudo clínico, o que conduz a impossibilidade de um julgamento adequado desse domínio (58-61).

Versão preliminar

Quadro 8. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* – GRADE.

Avaliação da Certeza da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Liraglutida	Placebo	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Mudança do peso percentual a partir do baseline (seguimento: 56 semanas)												
1	ensaio clínico randomizado (SCALE obesidade e pré-diabetes)	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	2437	1225	Média (DP) Liraglutida: -8,0% (6,7) Placebo: -2,6% (5,7)	Diferença de média -5,4% (-5,8 a -5,0)	⊕⊕⊕○ Moderada	Importante
Proporção de pacientes que perderam ≥ 5% do peso corporal (seguimento: 56 semanas)												
1	ensaio clínico randomizado (SCALE obesidade e pré-diabetes)	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	1540/2437 (63,2%)	332/1225 (27,1%)	Razão de chances 4,8 (4,1 a 5,6)	370 a mais por 1000 pessoas (333 a 405)	⊕⊕⊕○ Moderada	Importante
Proporção de pacientes que perderam ≥ 10% do peso corporal (seguimento: 56 semanas)												
1	ensaio clínico randomizado (SCALE obesidade e pré-diabetes)	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	807/2437 (33,1%)	130/1225 (10,6%)	Razão de chances 4,5 (3,5 a 5,3)	232 a mais por 1000 pessoas (187 a 280)	⊕⊕⊕○ Moderada	Importante
Eventos adversos graves (seguimento: 56 semanas)												

Avaliação da Certeza da Evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da Evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Liraglutida	Placebo	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
1	ensaio clínico randomizado (SCALE obesidade e pré-diabetes)	não grave	não grave	grave	grave	nenhum	154/2481 (6,2%)	62/1242 (5,0%)	Razão de chances 1,26 (0,93 a 1,71)	24 a mais por 1000 pessoas (-7 a 62)	⊕⊕○○ Baixa	Importante
Tempo até início de diabetes mellitus tipo 2 (Seguimento: 160 semanas)												
1	ensaio clínico randomizado (SCALE obesidade e pré-diabetes)	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	1472	738	Hazard Ratio 0,21 (0,13 a 0,34)	83 a menos por 1000 pessoas (-92 a -67)	⊕⊕⊕○ Moderada	Importante
Eventos adversos graves (Seguimento: 160 semanas)												
1	ensaio clínico randomizado (SCALE obesidade e pré-diabetes)	não grave	não grave	grave	grave	nenhum	227/1501 (15,1%)	96/747 (12,9%)	Razão de chances 1,21 (0,93 a 1,56)	19 a mais por 1000 pessoas (-6 a 50)	⊕⊕○○ Baixa	Importante

IC: Intervalo de Confiança; DP: desvio-padrão. Hazard Ratio: risco relativo tempo dependente. Evidência indireta: grave devido a população do ensaio clínico apresentar diferenças no IMC e no status de pré-diabetes em relação a população alvo. Imprecisão: grave para desfechos de segurança devido ao IC95% apresentar valor inferior e superior a 1,0, não sendo possível garantir a precisão das estimativas.

Foram estimadas as razões de chances para os desfechos de segurança a partir dos números de eventos dentre os participantes do estudo. Optou-se por estimar as razões de chances devido a dois dos três desfechos co-primários serem apresentados em razão de chances, o que permitiu uniformizar as medidas de efeito relativo.

Fonte: elaboração própria.

6.5. Considerações finais sobre as evidências clínicas

A eficácia da liraglutida 3mg está bem estabelecida para a população geral avaliada (pacientes com IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² mais comorbidades, com e sem pré-diabetes) para os desfechos de redução de peso, em 1 e 3 anos, e redução na incidência de diabetes mellitus em 3 anos. Os eventos adversos foram mais comuns com liraglutida, entretanto, a proporção de eventos adversos graves não foi diferente entre os grupos. Os principais eventos adversos estavam relacionados ao trato gastrointestinal, os quais são efeitos comuns e temporários associados ao uso de liraglutida (31,37).

Para o desfecho de qualidade de vida relacionada a saúde, foi observada uma melhora na qualidade de vida em 56 semanas, superior a observada com o placebo, o que também foi observado em 160 semanas. Entretanto, a chance de melhora da qualidade de vida relacionada a saúde em longo prazo (160 semanas) para o resumo dos domínios físico e mental do SF-36v2 ainda é incerta.

O estudo apresenta validade interna e validade externa, esta última apoiada pela realização do estudo em múltiplos centros, com grande número de pacientes e em linha com as diretrizes internacionais.

Quanto a análise secundária (post-hoc) conduzida por Le Roux e colaboradores (2017b), esta foi a única publicação com ênfase em resultados no subgrupo de pacientes com IMC ≥ 35 kg/m² com pré-diabetes. Nesse sentido, foi possível identificar que liraglutida 3mg foi superior ao placebo para esse subgrupo para os desfechos de eficácia, com maior incidência de eventos adversos.

Ressalta-se que é possível identificar na tabela 5 que as características dos pacientes na linha de base apresentadas na análise secundária não são em totalidade as apresentadas na linha de base das publicações principais (Tabela 3 e Tabela 4). Assim, é possível afirmar que apenas algumas variáveis foram apresentadas na linha de base da análise secundária, sendo que essas apresentaram valores similares entre os grupos liraglutida 3mg e placebo. Entretanto, não há informações sobre as demais variáveis que não foram apresentadas na análise post-hoc.

Por fim, a análise de subgrupo com pacientes com IMC ≥ 35 kg/m² com pré-diabetes foi feita somente para o tempo 56 de semanas, não sendo encontradas publicações completas com resultados para 160 meses.

Apesar dessas preocupações, os benefícios clínicos de liraglutida 3mg para o tratamento de pacientes com obesidade, pré-diabetes e alto risco CV podem ser considerados superiores aos efeitos indesejáveis, o que suporta a sua indicação clínica e uso para essa população.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Análise de custo efetividade

O objetivo deste tópico é avaliar a relação custo-efetividade de liraglutida 3mg em comparação com cuidado usual (incluindo exercício físico e mudança no estilo de vida) para pacientes com IMC ≥ 35 kg/m², pré-diabetes e alto risco de DCV na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

O Quadro 9 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pela demandante e a avaliação da Secretaria Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (62).

Versão preliminar

Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: liraglutida Comparador: Mudanças no estilo de vida, incluindo exercício físico e dieta.	Parcialmente adequado. A cirurgia bariátrica poderia ser considerado um comparador em potencial.
População em estudo e Subgrupos	pacientes com IMC \geq 35 kg/m ² , pré-diabetes e alto risco de DCV	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ganhos (AVG) e Anos de vida ganhos ajustados por qualidade (AVAQ)	Adequado.
Horizonte temporal	40 anos	Adequado.
Taxa de desconto	5% para custos e efetividade	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas da efetividade	Redução de 5% ou mais do peso corporal	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	O modelo considera custos para o tratamento da obesidade, custos com outros medicamentos (medicamentos para HAS e DM2), custos em longo prazo das complicações de saúde do modelo (custos para estados de saúde) e custos com eventos agudos.	Adequado.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Modelo de Markov. Modelo "Core Obesity Model" (COM)	Adequado.
Pressupostos do modelo	1. Após um IAM, angina ou AVC, pacientes com pré-diabetes poderiam se mover apenas para estados de pós SCA+DM2 ou pós AVC+DM2. 2. Assumiu-se que não-respondedores (pacientes com perda ponderal < 5% em 12 semanas) permaneceriam em dieta e exercício, sendo utilizados os parâmetros de eficácia com dieta e exercício.	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequada.

Fonte: elaboração própria.

De acordo com informações da demandante, a efetividade de liraglutida 3mg em comparação com dieta e exercício físico na população-alvo foi estimada através de análise de subgrupo *post-hoc* do estudo SCALE Obesidade e pré-diabetes. Entretanto, os dados de eficácia e segurança originais para população completa do estudo foram aplicados na análise de cenário.

Os dados apresentam foco em pacientes respondedores, que representam os pacientes que atingiram perda de peso de ao menos 5% na semana 16 (isto é, após 4 semanas de titulação e 12 semanas na dose de manutenção) seguindo a regra de interrupção do tratamento prevista em bula, considerando que a resposta inicial é forte preditor de resposta tardia e global ao tratamento (31).

7.1.1. Caracterização do subgrupo de interesse

Um total de 2.254 pacientes foram randomizados no estudo SCALE Obesidade e pré-diabetes (Tabela 4), dos quais 1.021 pacientes tinham IMC ≥ 35 kg/m² e pré-diabetes no início do estudo (42). Destes 1.021 pacientes, 802 pacientes (78,6%) atendiam a um ou mais critérios para alto risco de DCV (Tabela 7), sendo que:

- 47,7% dos pacientes preencheram o critério para colesterol total $>193,35$ mg/dl (5mmol/L);
- 13,5% preencheram o critério de PAS > 140 mmHg;
- 43,7% preencheram o critério de colesterol HDL <40 mg/dL (1,0 mmol/L) para homens e < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) para mulheres.

Tabela 7. Presença de critérios para alto risco cardiovascular para pacientes com IMC ≥ 35 kg/m² e pré-diabetes no estudo SCALE Obesity and Prediabetes

Critério	Liraglutida 3mg (n= 676)	Placebo (n=345)	Total (n=1.021)
Colesterol total > 193,35 mg/dL* (%)	315 (46,6%)	172 (49,9%)	487 (47,7%)
PAS > 140 mmHg, n (%)	94 (13,9%)	44 (12,8%)	138 (13,5%)
Colesterol HDL <40 mg/dL** (homens) / <50 mg/dL† (mulheres) (%)	304 (45,0%)	142 (41,2%)	446 (43,7%)

Nota: * 5mmol/L; ** $\sim 1,034$ mmol/L; † $\sim 1,293$ mmol/L. HDL, high density lipoprotein; PAS, pressão arterial sistólica.

Fonte: Dossie do demandante (37).

7.1.2 Estrutura do modelo

O modelo utilizado pela demandante é uma adaptação de um modelo de análise de custo-efetividade (ACE) internacional, denominado “Core Obesity Model” (COM), utilizado no processo de incorporação de liraglutida 3mg no Sistema de Saúde do Reino Unido. A adaptação para o contexto brasileiro foi realizada em versão atualizada do modelo após revisão pelo Evidence Review Group (ERG) do NICE (63-64). O COM é um modelo de Markov, desenvolvido em Microsoft Excel®.

Complicações relacionadas à obesidade foram modeladas como estados de saúde ou eventos com impacto nos custos e efetividade estimados ao longo da vida. A escolha das complicações incluídas no modelo foi realizada considerando:

- I. Um aumento conhecido e demonstrado do risco da complicação com a obesidade;*
- II. Informação disponível para estimar a relação entre níveis de IMC e risco da complicação; e*
- III. Se haveria ou não expectativa de que a complicação afetaria os custos e qualidade de vida dos indivíduos afetados.*

A escolha baseou-se primariamente em relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS) (65), que ranqueou a relação de obesidade com 19 problemas de saúde em três níveis:

- *Aumento de risco elevado (RR > 3): DM2 não dependente de insulina, doença da vesícula biliar, dislipidemia, resistência à insulina, falta de ar e apneia obstrutiva do sono;*
- *Aumento de risco moderado (RR 2-3): doença arterial coronariana (DAC), hipertensão, osteoartrite de joelho e hiperuricemia;*
- *Aumento de risco leve (RR 1-2): Câncer (de mama em mulheres pós menopausa, de endométrio e de cólon) e outras condições como dor lombar e disfunção em hormônios reprodutivos.*

Adicionalmente, um estudo de mundo real recente, utilizando base dados do Reino Unido com inclusão de mais de 2,9 milhões de indivíduos seguidos por uma mediana de 11,4 anos, demonstrou que indivíduos com IMC de 40-45 kg/m² apresentavam um risco particularmente alto de apneia obstrutiva do sono (HR 19,8, IC95% 18,9 – 20,8) e DM2 (HR 12,4, IC95% 12,1 – 12,7), bem como risco elevado de insuficiência cardíaca (HR 3,46, IC95% 3,35 – 3,57) e hipertensão (HR 3,21, IC95% 3,35 – 3,57) em comparação com o grupo de referência com IMC de 18,5-24,9 kg/m². (66)

Baseando-se nessas evidências, DM2, apneia obstrutiva do sono, DAC e osteoartrite de joelho foram incluídos na análise do caso base, apresentando risco altamente ou moderadamente elevado com a obesidade e tendo impacto considerável em custo e qualidade de vida. Hipertensão e dislipidemia foram consideradas como fatores que aumentam o risco das complicações mencionadas acima, mas sem um impacto importante e imediato em custos e qualidade de vida. Assim, essas condições foram incluídas como comorbidades na análise do caso base.

Os três tipos de câncer listados (mama pós-menopausa, endometrial pós-menopausa e colorretal) foram considerados em análise de cenário, dado que o aumento de risco foi considerado leve no relatório da OMS (37).

A efetividade clínica da intervenção e comparador foram introduzidas ao modelo através de mudanças no IMC e fatores de risco cardiometabólicos, incluindo pressão arterial sistólica (PAS), colesterol HDL e colesterol total. Estes desfechos intermediários foram usados em equações ou tabelas de risco para cálculo das probabilidades de transição, guiando a progressão da coorte entre os estados do modelo e para estimar a incidência de eventos fatais e não-fatais. Adicionalmente, probabilidades de temporariamente reverter pré-diabetes para um estado de tolerância a glicose normal foi obtido diretamente de estimativas na análise de subgrupo do estudo SCALE Obesidade e pré-diabetes. Os modelos de predição e tabelas de risco foram selecionados com base em uma revisão de literatura (67) e confirmados em consulta com especialistas em obesidade.

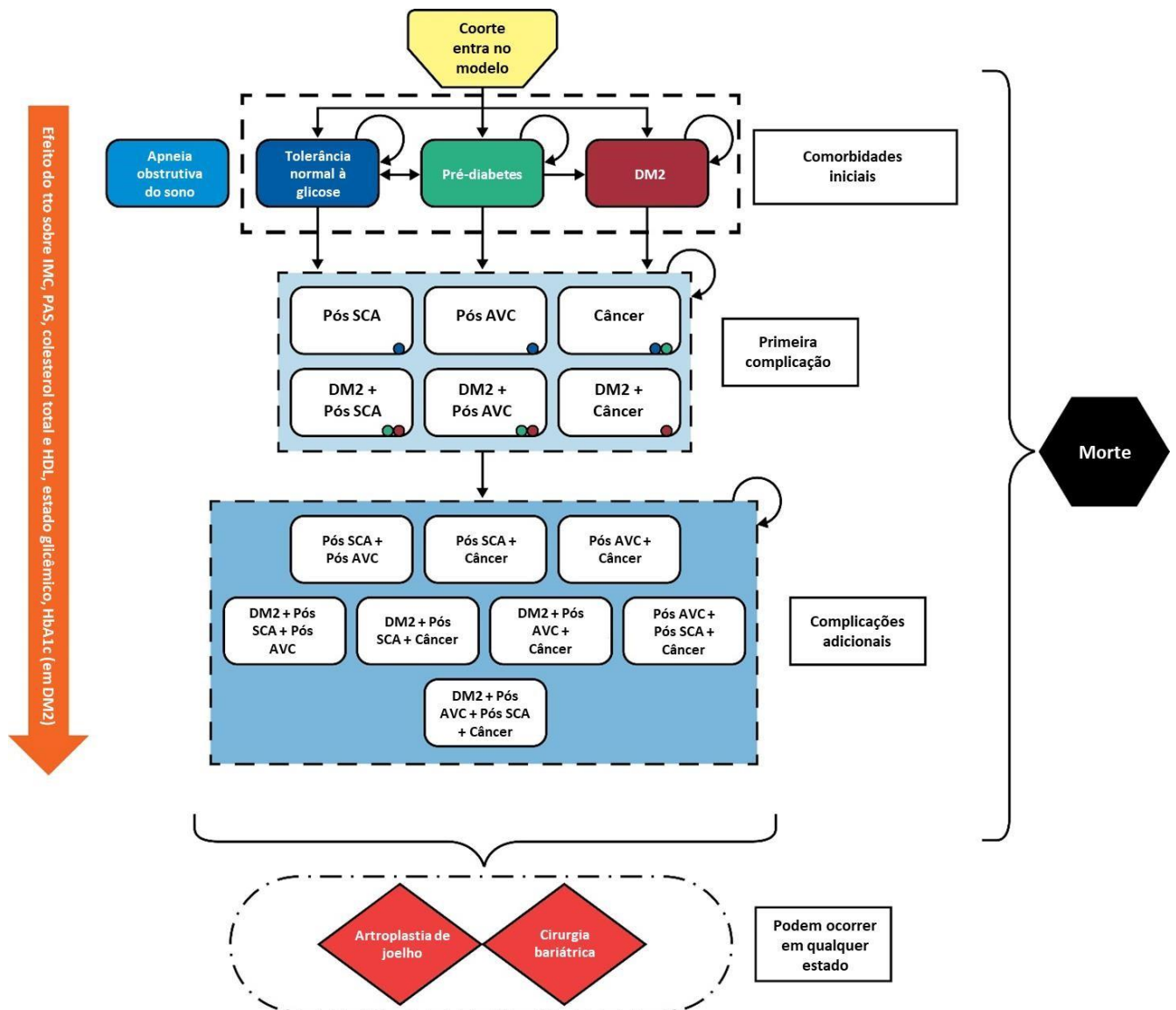
Uma duração de ciclo de 3 meses foi definida para o primeiro ano, para incorporar a regra de interrupção do tratamento após 12 semanas prevista em bula caso o paciente não apresentar perda ponderal $\geq 5\%$ do peso inicial (31,37). Ciclos de 1 ano foram aplicados após o primeiro ano, com aplicação de correção de meio de ciclo.

O horizonte temporal adotado no caso base foi de 40 anos. Considerou-se que este horizonte seria suficiente para capturar os custos e consequências em longo prazo no tratamento da obesidade.

Além disso, a coorte analisada apresenta idade inicial de $48,2 \pm 11,20$ anos. Estima-se que em 40 anos, a maioria da coorte teria ultrapassado a expectativa de vida média brasileira em 2021 (77 anos) (68). Para os pacientes que permanecessem vivos ao fim desse horizonte temporal, espera-se que quaisquer custos e benefícios residuais com ou sem liraglutida 3mg seriam altamente descontados e, portanto, teriam um impacto negligenciável nos resultados de custo-efetividade. Horizontes temporais mais curtos foram avaliados quanto ao impacto nos resultados.

O desenho esquemático do modelo está apresentado na Figura 7.

Figura 7. Representação do modelo de Markov.



Nota: Círculos coloridos nos estados de saúde para as primeiras complicações indicam os possíveis estados de saúde originais (por exemplo, círculo verde indica pacientes com pré-diabetes). Estados com câncer não foram incluídos no caso base, apenas em análise de cenário. AVC, acidente vascular cerebral; DM2, diabetes tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicada; IMC: índice de massa corporal; HDL: high-density lipoprotein (lipoproteína de alta densidade); PAS, pressão arterial sistólica; SCA, síndrome coronariana aguda; tto, tratamento.

Quanto ao funcionamento, os pacientes entram no modelo com pré-diabetes, $IMC \geq 35$ kg/m^2 e alto risco de DCV, sendo a partir de então considerados elegíveis para iniciar o tratamento com liraglutida 3mg + dieta e exercício, ou apenas dieta e exercício. No ciclo seguinte, uma proporção da coorte pode reverter para um estado de tolerância normal à glicose se o tratamento for efetivo em reverter o estado pré-diabético, permanecer no estado de pré-diabetes, desenvolver DM2, ter um evento cardiovascular (IAM, angina, AVC) e mover para um estado pós síndrome coronariana aguda (SCA) ou pós AVC associado a DM2 (ou ter câncer em análises de cenário). Note-se que após um IAM, angina ou AVC, pacientes pré-diabéticos podem mover apenas para estados de pós SCA+DM2 ou pós AVC+DM2. Esta foi uma premissa simplificadora para o modelo, que, caso contrário aumentaria de 18 para 32 estados de saúde,

deixando o modelo mais complexo e com menor transparência. Esta premissa também foi necessária pois as atuais equações de risco cardiovascular para não DM2 não permitem incorporação de risco adicional para coortes de pacientes com pré-diabetes (69-70), embora um aumento no risco cardiovascular com pré-diabetes já esteja estabelecido (71).

Em cada ciclo, uma proporção da coorte tem apneia do sono (definida em função do nível de IMC da coorte no ciclo), pode realizar uma artroplastia de joelho ou ser elegível e realizar cirurgia bariátrica independentemente do braço de tratamento (a partir do ano 2), ou morrer. O risco de morte depende da mortalidade associada com eventos (IAM fatal, angina, AVC, artroplastia de joelho ou cirurgia bariátrica) ou da mortalidade das comorbidades e consequências em saúde (câncer, DM2, pós SCA e/ou pós AVC) assim como da mortalidade global por idade e sexo da população.

A transição entre os estados e taxas de eventos foram determinadas pelo nível de cinco parâmetros fisiológicos em cada ciclo: IMC, PAS, colesterol total e HDL, e HbA1c uma vez que DM2 está estabelecida, via modelos de predição de risco publicados. Os tratamentos podem alterar os níveis de todos os parâmetros exceto HbA1c, a qual foi considerada como fator de risco apenas após o desenvolvimento de DM2. A presença ou ausência de pré-diabetes foi incluída como preditor de risco nas equações de risco para incidência de DM2, enquanto a presença ou ausência de DM2 determina a escolha do modelo de predição de risco cardiovascular. Portanto, nenhum efeito adicional de liraglutida 3mg sobre HbA1c foi implementado para evitar dupla contagem, dado que o modelo considera um efeito direto de liraglutida 3mg sobre a reversão de pré-diabetes, como descrito adiante. A eficácia do tratamento foi assim indiretamente ligada a complicações da obesidade, via níveis de parâmetros fisiológicos que afetam o risco das complicações. Tabagismo e níveis de triglicérides não mudam com o tratamento ou tempo ao longo do horizonte temporal da análise.

Na análise do caso base, considerou-se que o tratamento com liraglutida 3mg seria mantido por 2 anos (em respondedores, i.e., com perda ponderal $\geq 5\%$ do peso inicial em 12 semanas (37). Após os 2 anos de tratamento, foi assumido que os parâmetros fisiológicos dos respondedores retornariam aos valores basais em uma taxa anual constante de 33% (taxa de declínio), em linha com evidências previamente publicadas (72). Uma taxa de 33%, 67% e 100% foi aplicada no início dos anos 1, 2 e 3 após interrupção do tratamento. Além do período de efeito do tratamento, o curso natural da doença foi modelado, no qual o IMC de todos os pacientes aumenta em uma taxa anual de 0,1447 em homens e 0,1747 em mulheres (143). Adicionalmente, o modelo assumiu que o aumento natural do peso ocorreria apenas até a idade de 68 anos (variada em ± 2 anos em análise de sensibilidade), após a qual o IMC iria se nivelar, considerando o processo de sarcopenia esperado em idosos e sob recomendação de especialistas clínicos. Na análise de caso base, dieta e exercício foi mantido em todos os pacientes que descontinuaram o tratamento com liraglutida, considerando as recomendações nacionais que colocam exercício e dieta como componentes centrais continuados do gerenciamento de peso.

A demandante assumiu que não-respondedores (pacientes com perda ponderal $< 5\%$ em 12 semanas) permaneceriam em dieta e exercício, sendo utilizados os parâmetros de eficácia com dieta e exercício, isto é, dados do grupo placebo para o conjunto de análise completo do estudo SCALE Obesidade e pré-diabetes. Essa premissa está em linha com a manutenção do

benefício do tratamento com a continuação de liraglutida 3mg no programa SCALE (42) e foi validado com especialistas em obesidade. Não-respondedores a liraglutida descontinuaram o tratamento após primeiro ciclo (3 meses), baseado na regra de interrupção prevista em bula, e o curso de doença foi totalmente modelado conforme a eficácia do comparador, braço de dieta e exercício na análise de caso base (isto é, eficácia de liraglutida 3mg não é aplicada a não-respondedores).

Exceto o IMC, todos os outros parâmetros fisiológicos modelados foram mantidos constantes durante o horizonte temporal ao nível após tratamento e período de declínio do efeito do tratamento. Assumiu-se que os pacientes manteriam tratamento anti-hipertensivo e antilipemiante e, portanto, os níveis desses parâmetros não variariam consideravelmente ao longo do tempo. Ainda, o modelo considerou que, uma vez que os pacientes desenvolvessem DM2, o valor de HbA1c permaneceria constante em 7,5% (caso base) ao longo do horizonte temporal da análise. Essa foi uma simplificação, uma vez que é esperada uma deterioração da função de células-beta e um aumento da HbA1c ao longo do tempo (73). Entretanto, essa simplificação foi escolhida considerando que a presente avaliação econômica não pretendia modelar a DM2; ainda, ao se modelar DM2, frequentemente é assumido que os pacientes intensificam seu tratamento hipoglicemiante para manter uma HbA1c relativamente constante ao longo da vida.

Adicionalmente, uma pequena proporção dos pacientes seria considerada elegível para cirurgia bariátrica a cada ano (a partir do segundo ano do modelo), e os níveis dos parâmetros fisiológicos mudam em função da eficácia da cirurgia. A taxa de cirurgias foi definida em função da incidência anual média estimada para os próximos 5 anos no Brasil (1,89%). Foi estabelecido como critério para elegibilidade um IMC de 35kg/m² e idade máxima de 65 anos (37).

7.1.3. Intervenção e comparadores

A intervenção considerada no modelo é liraglutida 3mg em combinação com dieta e exercício, em comparação com dieta e exercício sem adição de tratamento medicamentoso.

A demandante não considerou a cirurgia bariátrica como um comparador direto para liraglutida 3mg, com base em uma estimativa de que apenas 2% da população-alvo pretendida para liraglutida 3mg teria acesso a realização do tratamento cirúrgico a partir de dados de Autorização de Internação Hospitalar (AIH) no SUS. Assim, embora haja teoricamente uma sobreposição sobre as indicações, na prática, pela cirurgia bariátrica estar disponível para apenas uma pequena fração da população-alvo, não deve ser considerada como um comparador direto (37). No dossiê da demandante foram apresentados outros fatores para a não inclusão da cirurgia bariátrica como um comparador direto, tais como o IMC médio dos pacientes que são submetidos a cirurgia bariátrica (48,6 kg/m²) e o tempo de espera até a realização do procedimento cirúrgico. Quanto ao IMC, uma parcela considerável da população-alvo, com IMC entre 35 e 40 kg/m², provavelmente representam uma parcela pequena dos pacientes que efetivamente realizam a cirurgia bariátrica no Brasil (37). Quanto ao tempo de espera, de acordo

com a demandante, o tempo de espera para cirurgia bariátrica no Brasil é em média de dois a três anos (37).

7.1.4. Parâmetros clínicos e variáveis do modelo

7.1.4.1. Parâmetros relacionados às características basais da coorte.

As características da população modelada foram obtidas pela demandante a partir da análise post-hoc do estudo *SCALE Obesidade e pré-diabetes* com as características da população-alvo. Os valores utilizados no modelo estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Características basais dos pacientes da coorte (n=802)

Característica	Input no modelo
Idade (anos)	48,2 ± 11,2
IMC (kg/m ²)	41,7 ± 5,3
Altura (cm)	1,66 ± 0,1
PAS (mmHg)	127,2 ± 13,6
Colesterol total (mg/dL)	200,6 ± 37,4
Colesterol HDL (mg/dL)	48,8 ± 50,2
Triglicerídeos (mg/dL)	158,8 ± 75,9
Nível de triglicerídeos ≥ 150 mg/dL	45,90%
Tabagistas	15,00%
Sexo feminino	75,80%
Uso de hipolipemiantes	17,00%
Uso de anti-hipertensivos	45,10%
Pacientes com pré-diabetes	100%

Nota: Dados apresentados como média ± desvio padrão ou n (%). HDL, lipoproteína de alta densidade; IMC, Índice de massa corporal; PAS, pressão arterial sistólica.

7.1.4.2. Parâmetros relacionados à eficácia e segurança do tratamento

A eficácia do tratamento foi propagada no modelo através de seis parâmetros:

- 1) Resposta ao tratamento** – indica a proporção de pacientes tratados com liraglutida 3mg que atingem perda de peso ≥ 5% após 12 semanas de tratamento na dose de manutenção e continuam em liraglutida 3mg por 2 anos (caso base). Um parâmetro de regra de parada foi aplicado no modelo denotando a proporção de não-respondentes. A regra de parada não é aplicada ao braço de dieta e exercício, assumindo um contínuo gerenciamento de peso através de exercício e dieta ao longo do período de tratamento.

- 2) **Reversão temporária de pré-diabetes** – Denota a proporção de pacientes que temporariamente reverterem para um estado de tolerância à glicose normal até que o peso seja ganho novamente. É aplicado uma vez no modelo, no início do ciclo 2; sendo obtido do status glicêmico dos pacientes na semana 56 do estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* e foi calculado como um menos a proporção de pacientes com pré-diabetes na semana 56 dividido pela população total em risco. A proporção revertendo para tolerância normal à glicose permanece nesse estado até que o peso retorne ao valor basal, assim, além do período de tratamento e de declínio do efeito de tratamento. Incidência de DM2 tanto no estado de tolerância normal à glicose como de pré-diabetes foi baseado no modelo de predição de risco ao invés dos dados do *SCALE*;
- 3) **Percentual de perda de peso** – representa a redução percentual no peso em comparação com o peso no baseline conforme avaliado no *SCALE Obesity and Prediabetes* nas semanas 28, 56, 104 e 160 com liraglutida 3mg e dieta e exercício, sendo aplicados no início do ciclo do modelo correspondente a cada momento de avaliação da eficácia do tratamento no estudo *SCALE*. A eficácia observada na semana 160 foi aplicada apenas em análises em o tratamento com liraglutida fosse mantido além de 2 anos (não utilizado no caso base), no início do ciclo 6 (início do terceiro ano do modelo);
- 4) **Mudança na PAS** – representa a variação absoluta na PAS (em mmHg) em comparação com valor basal observado no estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* com liraglutida 3mg e dieta e exercício nas semanas 28, 56, 104 e 160, sendo aplicada ao modelo conforme descrito para o percentual de perda de peso;
- 5) **Mudança no colesterol total** – representa a variação absoluta no colesterol total (em mg/dL) em comparação com valor basal observado no estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* com liraglutida 3mg e dieta e exercício nas semanas 28, 56, 104 e 160, sendo aplicada ao modelo conforme descrito para o percentual de perda de peso;
- 6) **Mudança no colesterol HDL** – representa a variação absoluta no colesterol HDL (em mg/dL) em comparação com valor basal observado no estudo *SCALE Obesity and Prediabetes* com liraglutida 3mg e dieta e exercício nas semanas 28, 56, 104 e 160, sendo aplicada ao modelo conforme descrito para o percentual de perda de peso;

Os níveis dos parâmetros fisiológicos nos ciclos determinam as probabilidades de transição para os estados de saúde modelados e a incidência dos eventos modelados a cada ciclo, incluindo eventos fatais.

Na Tabela 9 estão apresentados os parâmetros de eficácia aplicados no caso base do modelo, utilizando LOCF para dados faltantes. Dieta e exercício foi considerado como estratégia padrão em todos os pacientes pós interrupção de liraglutida 3mg. Uma análise de cenário adicional, assumindo uma duração fixa de tratamento para dieta e exercício, ao estabelecer descontinuação para nenhum tratamento também foi conduzida.

Tabela 9. Parâmetros de eficácia do tratamento aplicados na análise de caso base para avaliação econômica obtidos no estudo *SCALE Obesity and Prediabetes*

Parâmetro	Liraglutida 3mg + dieta e exercício *	N	Dieta e exercício**	N
Probabilidade de não atingir ≥ 5% de perda de peso em comparação com o valor basal na semana 16 (12 semanas em 3,0mg)	155 (33,05%)	528	178 (76,39%) †	269
Probabilidade de reversão de pré-diabetes	260 (82,80%)	314	111/271 (40,96%)	271
Perda de peso (redução %) a partir do baseline				
Início do ciclo 2	-9,96% ± 4,04%	312	-2,44% ± 4,72%	269
Início do ciclo 4	-10,91% ± 5,81%	312	-2,47% ± 6,06%	269
Início do ciclo 5 (início do ano 2)	-9,46% ± 6,68%	312	-2,07% ± 6,55%	269
Início do ciclo 6 (início do ano 3) ‡	-8,02% ± 7,27%	312	-1,64% ± 6,79%	269
Mudança na PAS (mmHg) a partir do baseline				
Início do ciclo 2	-6,22 ± 10,94	314	-1,67 ± 11,05	271
Início do ciclo 4	-7,58 ± 10,26	314	-1,72 ± 10,87	271
Início do ciclo 5 (início do ano 2)	-6,21 ± 11,21	314	1,68 ± 11,11	271
Início do ciclo 6 (início do ano 3) ‡	-4,08 ± 11,01	314	-1,05 ± 11,68	271
Mudança no colesterol total (mg/dL) a partir do baseline				
Início do ciclo 2	-6,75 ± 25,55	300	-3,93 ± 25,39	217
Início do ciclo 4	-3,79 ± 25,81	304	-6,20 ± 25,97	220
Início do ciclo 5 (início do ano 2)	-6,42 ± 28,10	304	-7,09 ± 29,16	220
Início do ciclo 6 (início do ano 3) ‡	-4,47 ± 27,21	304	-4,33 ± 27,74	220
Mudança no colesterol HDL (mg/dL) a partir do baseline				
Início do ciclo 2	0,91 ± 6,46	295	0,20 ± 6,75	214
Início do ciclo 4	2,83 ± 7,24	300	0,84 ± 7,46	218
Início do ciclo 5 (início do ano 2)	3,58 ± 7,83	300	1,52 ± 7,87	218
Início do ciclo 6 (início do ano 3) ‡	4,43 ± 9,07	300	2,20 ± 8,88	218

Nota: Dados apresentados como média ± desvio padrão ou n (%). * Análise para respondedores do grupo Liraglutida 3mg (n=314) com imputação pelo método LOCF. ** Liraglutida 3mg não respondedores: assumido como igual ao braço dieta e exercício, considerando análise para todo o subgrupo elegível (respondedores e não-respondedores). † Não respondedores em todos os braços assumem valores para dieta e exercício após descontinuar. Para o grupo dieta e exercício equivale a não-interrupção do tratamento. ‡ Não aplicado à análise de caso base.

As taxas de não-respondedores no modelo foram calculadas como o número de sujeitos que não atingiram perda ponderal $\geq 5\%$ na semana 15 do estudo *SCALE Obesidade e pré-diabetes* dividido pelo número total de pacientes com status de resposta conhecido (número de respondedores + número de não-respondedores), considerando que para alguns pacientes o status de resposta era desconhecido na semana 16 (11,5% no grupo liraglutida 3mg e 13,7% no placebo). Isso efetivamente assumiu que os sujeitos com resposta desconhecida teriam a mesma taxa de resposta que os com resposta conhecida.

Efeitos adversos do tratamento não foram considerados pela demandante na análise. Como reportado por Pi-Sunyer *et al.* (2015), eventos adversos comuns com liraglutida 3mg no estudo *SCALE Obesidade e pré-diabetes* incluíram eventos gastrointestinais e hipoglicemia, os quais foram de natureza leve e passageira (39). Assim, não haveria expectativa de impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, não sendo considerados na análise de caso base, embora tenham sido considerados em análise de cenário.

O efeito da cirurgia bariátrica na mudança de peso foi obtido no estudo de Miras *et al.* (2018) (74), enquanto o efeito sobre a PAS, colesterol total e HDL e HbA1c foi obtido do estudo de Demssie *et al.* (2012) e recalibrado para considerar as características basais da população modelada (75). A taxa de mortalidade na cirurgia bariátrica foi obtida do estudo de Alam e colaboradores (2017) (76). Os parâmetros aplicados estão sumarizados na Tabela 10.

Tabela 10. Parâmetros de eficácia para cirurgia bariátrica e taxa de fatalidade.

Parâmetro	Valor	Fonte
Mudança de peso em 1 ano (%)	-28,27%	Miras <i>et al.</i> (2018)
Mudança na PAS em 1 ano (mmHg)	- 9,04	Demssie <i>et al.</i> (2012)
Mudança no colesterol total em 1 ano (mg/dL)	- 30,36	Demssie <i>et al.</i> (2012)
Mudança no colesterol HDL em 1 ano (mg/dL)	6,10	Demssie <i>et al.</i> (2012)
Mudança em HbA1c em 1 ano (%)	- 2,15%	Demssie <i>et al.</i> (2012)
Taxa de mortalidade na cirurgia bariátrica	0,0007	Alam <i>et al.</i> (2017)

Nota: HbA1c, hemoglobina glicada; HDL, lipoproteína de alta densidade; PAS, pressão arterial sistólica.

De acordo com a demandante, a distribuição dos pacientes de acordo com tipo de cirurgia bariátrica, bem como o custo por procedimento foi ponderada pelo número de autorizações de internação hospitalar (AIH) com registro dos procedimentos bariátricos em 2019 pelo SUS (Tabela 11) (77).

Tabela 11. Cirurgias bariátricas por tipo de técnica

Tipo de cirurgia	Código SIGTAP	Número de AIH (%)	Custo médio da internação (R\$)
Bypass gástrico		11.505 (91,68%)	6.411,38
	0407010122 - Gastrectomia c/ ou s/ desvio duodenal	22 (0,18%)	6.392,15
	0407010173 - Gastroplastia c/ derivação intestinal	11.478 (91,49%)	6.411,43
Banda gástrica por via laparoscópica	0407010386 - Cirurgia bariátrica por videolaparoscopia	806 (6,42%)	6.260,72
Sleeve gástrico	0407010360 - Gastrectomia vertical em manga (sleeve)	235 (1,87%)	5.994,96
Total		12.546	6.393,91

Nota: O procedimento 0407010181 - Gastroplastia vertical com banda (22 AIH) não foi considerado na ponderação, uma vez que o modelo reservava espaço apenas para procedimento de banda por via laparoscópica. AIH, Autorização de Internação Hospitalar; SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

Como a cirurgia bariátrica foi incluída no modelo como um evento, apresenta um custo e desutilidade aplicados apenas uma vez no modelo. O custo é aplicado proporcionalmente ao tipo de cirurgia em cada ciclo e inclui manejo pré-operatório, procedimento, seguimento pós-operatório e complicações relacionadas à cirurgia (78).

7.1.4.3. Extrapolação dos parâmetros de eficácia para desfechos clínicos

De acordo com a demandante, uma revisão sistemática foi conduzida em 2017 para validar a conexão entre obesidade e complicações modeladas, com atualização realizada próximo à submissão ao NICE para identificar fontes para informar as probabilidades de transição no modelo (67).

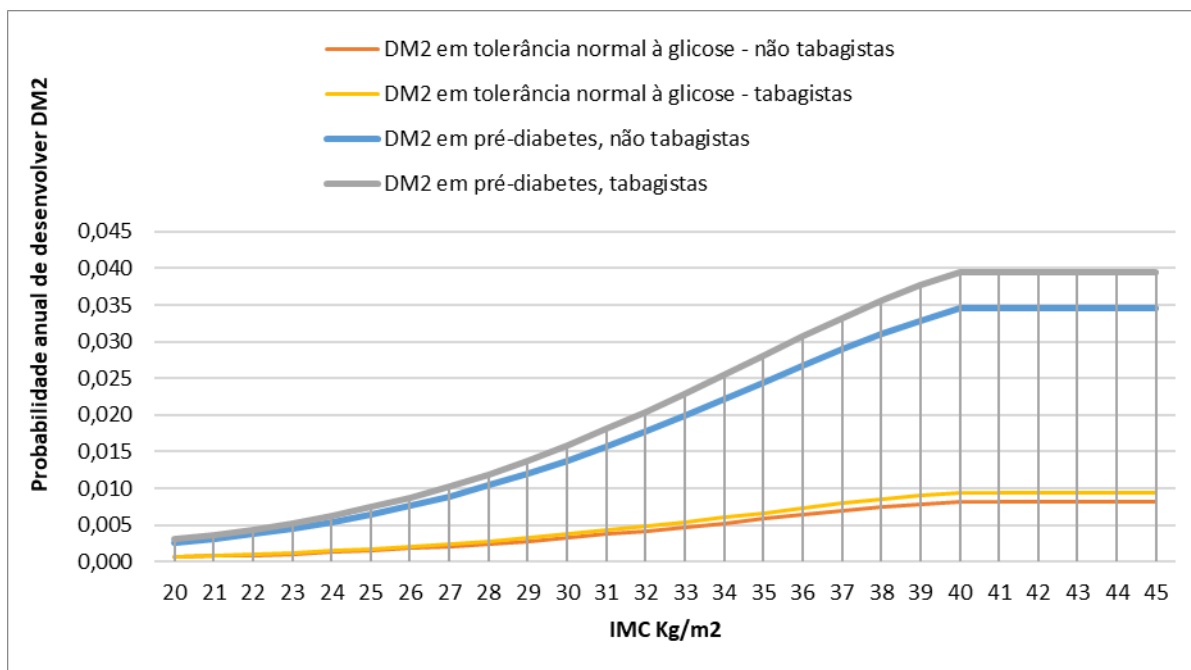
Início de DM2

Para conectar os parâmetros de eficácia com o desenvolvimento de DM2 e então prever a ocorrência de DM2 na ACE, uma equação de predição de risco, o modelo QDiabetes-2018 C (79), foi utilizado. O modelo QDiabetes foi escolhido por permitir predição de risco em 10 anos e incluir IMC e HbA1c como variáveis preditivas.

O parâmetro HbA1c foi usado para modelar o maior risco de DM2 em pacientes pré-diabéticos, colocando o valor em 6% nesses pacientes e em 5,4% em pacientes que retornassem para uma tolerância normal à glicose.

A Figura 8 ilustra a associação entre IMC e o aumento da incidência de DM2 nesses dois grupos de pacientes, considerando o tabagismo como preditor de DM2.

Figura 8. Probabilidade anual de DM2 por nível de IMC



Nota: DM2, diabetes tipo 2; IMC, índice de massa corporal.

Algumas premissas foram aplicadas ao modelo quanto ao desenvolvimento de DM2, que estão detalhadas a seguir (37):

- DM2 ocorre quando pacientes pré-diabéticos ou com tolerância normal à glicose desenvolvem DM2 assim como quando pacientes pré-diabéticos apresentam um evento cardiovascular (AVC, incluindo acidente isquêmico transitório [AIT], IAM ou angina). Essa premissa foi realizada para limitar o número de possíveis combinações de estados transicionais.
- DM2 está associada com mortalidade adicional, custo anual de tratamento medicamentoso e um custo anual do estado de saúde, incluído custos de tratamento de complicações microvasculares, bem como um decréscimo em utilidade. Para indivíduos com pré-diabetes, o modelo aloca o custo de monitoramento por paciente por ano, mas nenhum decréscimo em utilidade.
- Nenhuma complicação microvascular, sabidamente associadas à DM2 (isto é, doença renal crônica, complicações de pé diabético) foram explicitamente computadas no modelo, uma vez que aumentaria excessivamente o número de estados de saúde. Entretanto, os custos e decréscimo em qualidade de vida relacionados a estas complicações foram incorporadas ao custo do estado de saúde e desutilidade associada a DM2, respectivamente. Assim, ao evitar DM2, uma intervenção para obesidade consequentemente afetaria custos e impacto em qualidade de vida relacionados a complicações microvasculares.

Apneia do sono

De acordo com a demandante, a proporção de pacientes apresentando apneia do sono depende do nível de IMC a cada ciclo, obtida do estudo *Sleep Heart Health*, que incluiu 5.615 pacientes entre 40 e 98 anos. Esse estudo identificou que a prevalência de apneia do sono, definida de acordo com um Índice Apneia-Hipopneia (IAH) ≥ 15 (moderada a severa) é de 13% em níveis de IMC entre 24,4 e 28,0 kg/m² (independente do sexo) (80). Através de regressão logística, foi estimado um OR de 1,6 (IC95% 1,45 – 1,76) para o cada incremento de 1 DP no IMC. A Tabela 12 apresenta a prevalência de apneia do sono de acordo com o nível de IMC aplicada no modelo.

Tabela 12. Prevalência de apneia do sono por nível de IMC

IMC (kg/m ²)	Prevalência de apneia do sono
24	0,00%
25	11,40%
26	12,50%
27	13,80%
28	15,20%
29	16,70%
30	18,30%
31	20,20%
32	22,20%
33	24,40%
34	26,80%
35	29,50%
36	32,50%
37	35,70%
38	39,30%
39	43,20%
40	47,50%
41	52,30%
42	57,50%
43	63,30%
44	69,60%
45	76,50%
46	84,20%
47	92,60%

Nota: IMC, índice de massa corporal.

Ao longo do horizonte temporal, a apneia do sono pode ocorrer concomitantemente com qualquer complicação, incluindo pré-diabetes no início do seguimento. Assumiu-se que a apneia do sono não influenciaria a progressão para e a partir de outros estados de saúde ou a ocorrência de eventos. Foi atribuído um decremento em utilidade (aplicado em cada ciclo) e um custo de tratamento (considerando a necessidade de ventilação mecânica não-invasiva diariamente). Também foi considerado que a apneia do sono não influencia a mortalidade no modelo (37).

Eventos cardiovasculares

Os eventos cardiovasculares considerados pela demandante no modelo incluem: IAM, angina e AVC, incluindo AIT. Diferentes modelos de predição de risco foram usados para estimar a transição e probabilidades para o primeiro e segundo evento cardiovascular e para pacientes com tolerância normal à glicose, pré-diabetes e DM2. Os modelos foram identificados através da revisão sistemática (67) e selecionados conforme sua aplicabilidade e relevância assim como pela presença de IMC e outras variáveis sob efeito de tratamento como preditores de risco dos eventos.

A equação de risco QRisk3 foi usada para predição do risco do primeiro evento cardiovascular nos estados pré-diabetes e tolerância normal à glicose (69). O desfecho de interesse na equação foi um desfecho composto de risco de doença cardiovascular, incluindo DAC, AVC isquêmico ou AIT. O desfecho composto predito pela equação precisou ser calibrado para contabilizar separadamente os eventos individuais no modelo. As distribuições por tipo de evento usadas na presente análise estão apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13. Inputs clínicos para calibração dos desfechos cardiovasculares compostos.

Parâmetro	Valor aplicado
Proporção de IAM entre os eventos cardiovasculares	33,12% *
Proporção de angina entre os eventos cardiovasculares	40,22% **
Proporção de AVC entre os eventos cardiovasculares	26,66% †
Proporção de AIT entre AVC	21,85% ‡

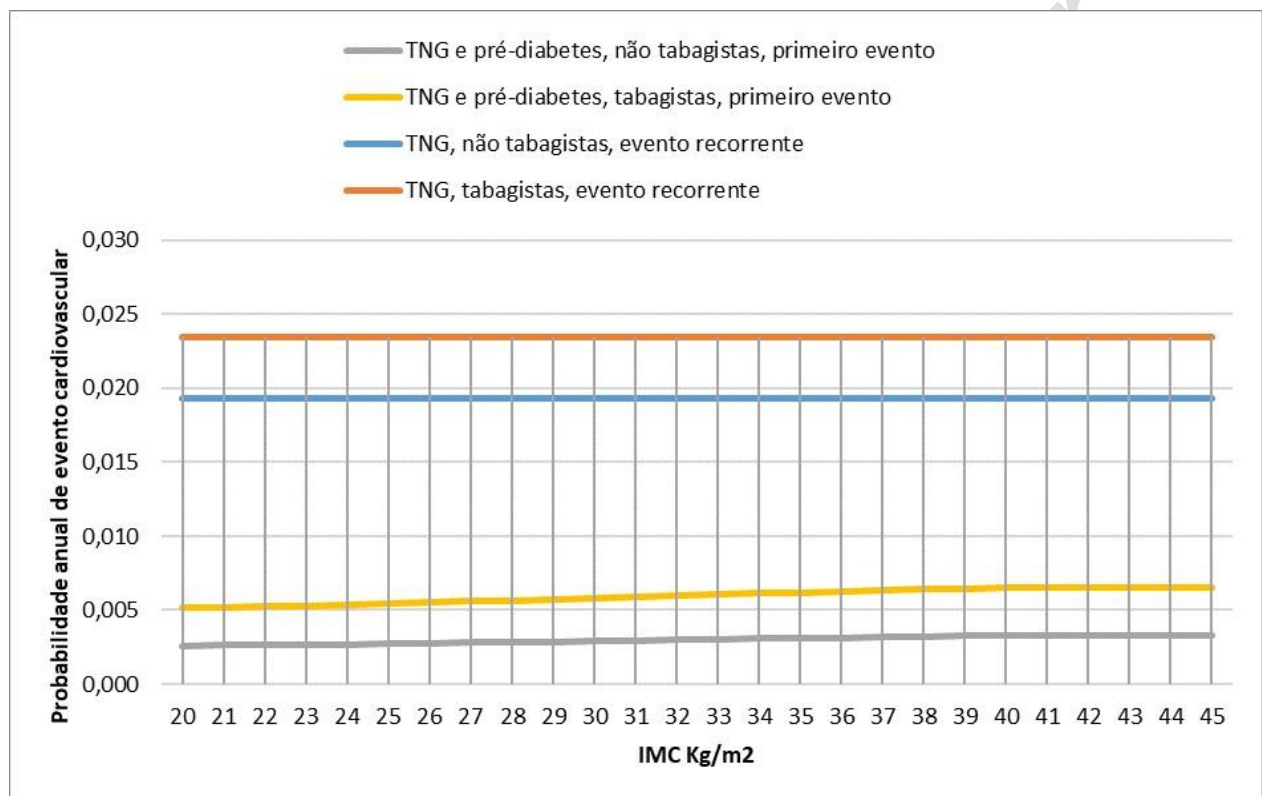
Nota: * Calculado como proporção de IAM e morte cardiovascular súbita e não-súbita (excluindo insuficiência coronária) no estudo de D'Agostino et al. (2000) (81) para homens e mulheres e multiplicado pela proporção de DAC do total de DAC + AVC do estudo de D'Agostino et al. (2008) (70). ** Calculado como a proporção de angina inicial do total de DAC (excluindo insuficiência coronária) no estudo de D'Agostino et al. (2000) (81) para homens e mulheres e multiplicado pela proporção de DAC do total de DAC + AVC do estudo de D'Agostino et al. (2008)¹⁴¹. † Calculado como a proporção de AVC do total de DCV e AVC no estudo de D'Agostino et al. (2008) (70). ‡ Calculado como a proporção de AIT no total de AVCs do estudo de Wolf et al. (1991) (82) em homens e mulheres. AIT, acidente isquêmico transitório; AVC, acidente vascular cerebral; DAC, doença arterial coronariana; DCV, doença cardiovascular; IAM, infarto agudo do miocárdio.

O modelo de risco de recorrência de doença coronariana de Framingham foi usado para prever eventos recorrentes nos estados com tolerância normal à glicose (81). O desfecho do modelo de predição foi o risco em 2 anos de evento cardiovascular subsequente (incluindo principalmente hospitalizações por IAM, insuficiência coronária, angina e morte por DAC súbita

ou não súbita). Os eventos não incluíram AVC; então, o algoritmo de Framingham foi ajustado para prever o total de eventos cardiovasculares totais, incluindo AVC, com base nas proporções de cada tipo de evento conforme apresentado na Tabela 13, definindo a distribuição dos eventos subsequentes no modelo.

Na Figura 9 estão apresentadas as probabilidades anuais de eventos cardiovasculares para o primeiro evento e eventos subsequentes.

Figura 9. Probabilidade anual de evento cardiovascular para pacientes com tolerância normal à glicose ou pré-diabetes



Nota: IMC, índice de massa corporal; TNG, tolerância normal à glicose.

Nenhum dos modelos mencionados anteriormente quantifica o risco de desfechos cardiovasculares em pacientes com pré-diabetes especificamente. Consequentemente, o risco do primeiro evento cardiovascular em pacientes pré-diabéticos foi considerado idêntico ao de pacientes com tolerância normal à glicose; assim como assumiu-se que o risco de um novo evento cardiovascular em pacientes pré-diabéticos seria idêntico ao risco de eventos recorrentes em DM2.

O modelo de risco UKPDS82 (modelo de desfecho 2) foi usado pela demandante para prever o risco do primeiro e subsequente evento cardiovascular em DM2, o qual apresentou pequena variação em função do IMC, representando probabilidade anual de primeiro evento cardiovascular em torno de 1,6% em tabagistas e 1,2% em não tabagistas e de 6,4% e 5,9% em tabagistas e não tabagistas para eventos recorrentes (83). Modelos de risco individuais estavam

disponíveis para cada desfecho: primeira isquemia cardíaca, considerada como angina, primeiro IAM e primeiro AVC, IAM recorrente e AVC recorrente. Não havia modelo para prever angina recorrente. Assim, o risco estimado para eventos recorrentes (IAM e AVC) foram ajustados com base nas proporções de IAM e AVC do total de DCV conforme Tabela 13.

Artroplastia de joelho

Artroplastia de joelho foi considerado um evento no modelo, para simplificar a estrutura. Consequentemente, a desutilidade associada foi multiplicada por três, para contabilizar o tempo passado em estado debilitante prévio à cirurgia, uma premissa que foi validada por especialistas em obesidade. Um custo único também foi aplicado, representando o custo do procedimento. Cada artroplastia de joelho também esteve associada com risco de óbito (84).

A incidência anual de artroplastia de joelho no grupo referência com IMC 20-22,5 kg/m² para idades <65 anos e ≥65 anos foi obtida no estudo de Wendelboe *et al.* (2013), que reportou valores de 0,053% e 0,12%, respectivamente (85). Para derivar uma função contínua para relação entre IMC e incidência de artroplastia e para extrapolar a associação além do valor máximo observado de IMC no estudo, uma tendência polinomial de segunda ordem foi ajustada aos dados para calcular as probabilidades. Linhas de tendência separadas para homens e mulheres com idade < 65 e ≥65 anos foram ajustadas (Tabela 14).

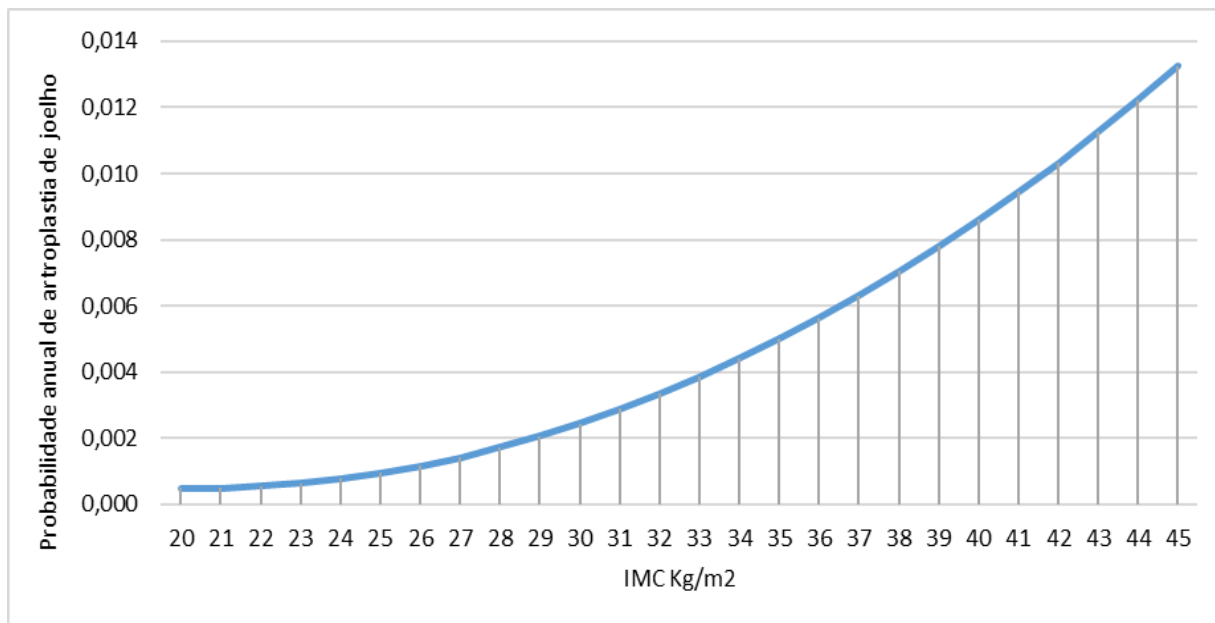
Tabela 14. Funções de risco para artroplastia total de joelho dependente de IMC

Grupo de pacientes	Função de risco para artroplastia de joelho
Homens, idade <65 anos	$0,00002 * [IMC]^2 - 0,00095 * IMC + 0,01149$
Homens, idade ≥ 65 anos	$0,00005 * [IMC]^2 - 0,00213 * IMC + 0,02582$
Mulheres, idade <65 anos	$0,00002 * [IMC]^2 - 0,00082 * IMC + 0,00847$
Mulheres, idade ≥ 65 anos	$0,00005 * [IMC]^2 - 0,00185 * IMC + 0,01902$

Nota: IMC, índice de massa corporal.

A Figura 10 ilustra a taxa de incidência aplicada considerando a uma idade média da coorte de 48 anos e percentual de homens e mulheres conforme características basais da amostra.

Figura 10. Probabilidade anual de artroplastia total de joelho por nível de IMC



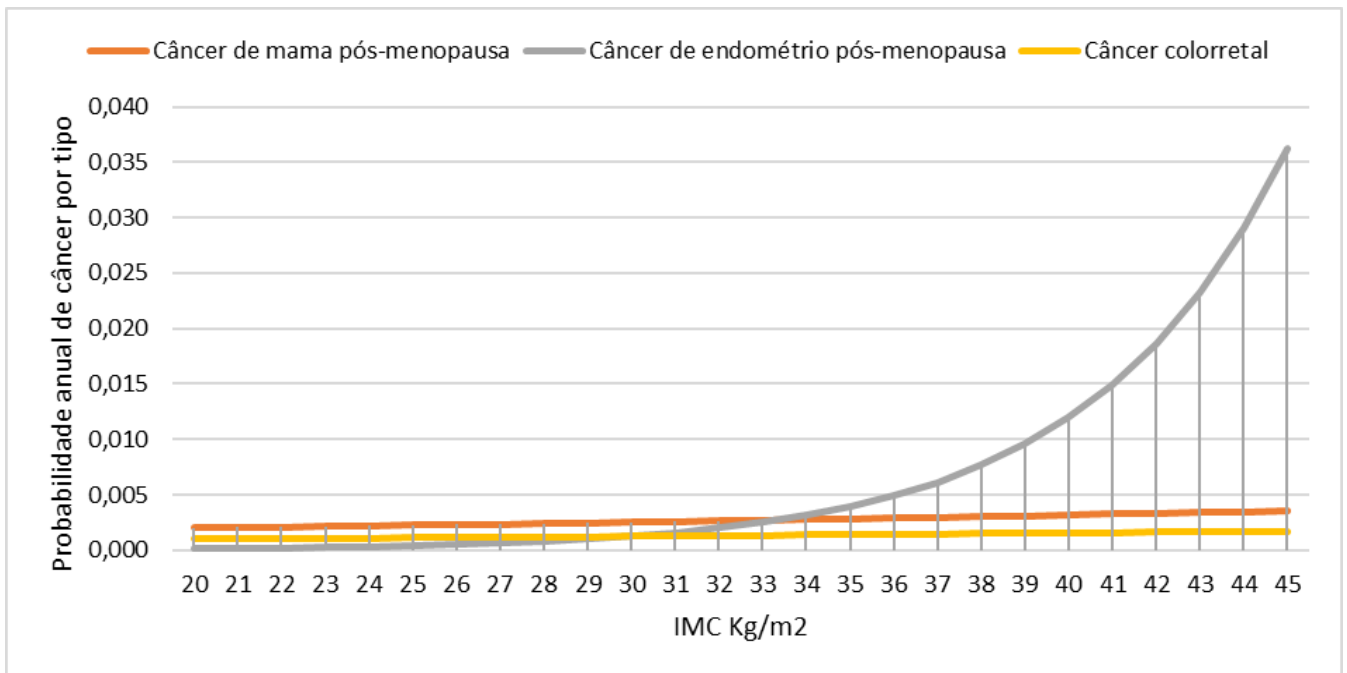
Nota: IMC, índice de massa corporal.

Câncer (aplicado em análise de cenário)

Os parâmetros para associação entre obesidade e câncer de mama e endométrio pós menopausa utilizadas pela demandante na análise de cenário foi proveniente de uma revisão sistemática e metanálise (86). Os autores identificaram um RR de 1,12 (IC95% 1,08 – 1,16) para cada aumento de 5 kg/m² no IMC para câncer de mama pós-menopausa e um RR 3,05 (IC95% 2,31 – 4,01) para níveis de IMC maiores que 28 kg/m² para câncer de endométrio (86). A taxa de incidência de câncer colorretal foi obtida a partir do *US National Institute of Health (NIH-AARP) Diet and Health Study* (87) enquanto o risco adicional com o aumento do IMC foi obtido em uma metanálise que demonstrou um aumento no risco de câncer colorretal de 4% para cada 5kg de aumento no peso em comparação com o grupo de referência (88). Os valores basais de IMC e RR/HR descritos nesses estudos foram usados para derivar funções contínuas para ocorrência de câncer por nível de IMC. A Figura 11 ilustra a probabilidade anual estimada para cada tipo de câncer por nível de IMC em uma idade média de 48 anos (ponderada pela proporção de homens e mulheres na coorte modelada).

As probabilidades estimadas determinaram a incidência de cada tipo de câncer. Um risco de morte específico por tipo de câncer foi aplicado no ano de início do câncer. Após esse primeiro ano, a proporção da coorte foi movida para estados de saúde incluindo câncer de forma genérica, como forma de simplificação do modelo. Um custo anual e decremento de qualidade de vida foram aplicados, englobando possíveis custos com recorrências e declínio em qualidade de vida associada com recorrências bem como mortalidade adicional (Figura 11).

Figura 11. Probabilidade anual de câncer por tipo em função do incremento de IMC (usado em análise de cenário)



Nota: IMC, índice de massa corporal.

Mortalidade

A morte no modelo pode ocorrer a qualquer momento, por quaisquer causas ou ser atribuível a eventos e estados de saúde. A mortalidade geral da população brasileira por sexo e idade até 100 anos de idade foi obtida das tábuas de mortalidade IBGE 2020 extrapoladas para idades acima de 80 anos para homens e mulheres (89). Da mortalidade global foi descontada a proporção de óbitos referentes a complicações já consideradas no modelo, para evitar dupla contagem. Para isso, dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) de 2019 (mesmo ano dos dados originários para a tábua de mortalidade de 2020) foram utilizados para estimar a proporção de eventos referentes a cada complicação incluída no modelo (90). As proporções estimadas para homens e mulheres estão apresentadas na Tabela 15 e Tabela 16, a seguir.

Tabela 15. Estatística de mortalidade por causa base – Homens

Idade	A00-R99, U00-Y89	C18	C50	C54-C55	E10-E14	I20-I25	I60-I69	M15-M19
15-19	100%	0,06%	0,00%	0,00%	0,22%	0,57%	0,61%	0,00%
20-29	100%	0,11%	0,00%	0,00%	0,53%	1,15%	0,76%	0,00%
30-39	100%	0,34%	0,01%	0,00%	1,32%	3,54%	1,92%	0,01%
40-49	100%	0,69%	0,03%	0,00%	2,76%	8,05%	4,26%	0,00%
50-59	100%	1,04%	0,04%	0,00%	4,40%	12,02%	6,02%	0,01%
60-69	100%	1,19%	0,05%	0,00%	5,54%	12,94%	7,73%	0,02%
70-79	100%	1,10%	0,04%	0,00%	5,76%	11,39%	9,59%	0,01%
80+	100%	0,70%	0,02%	0,00%	4,31%	8,65%	9,35%	0,02%

Nota: CID A00-R99, U00-Y89: Todas as causas, todas as idades; C18: Neoplasia maligna do cólon; C50: Neoplasia maligna de mama; C54-C55: Neoplasia maligna do corpo do útero e outras partes não-especificadas; E10-E14: Diabetes mellitus; I20-I25: Doenças cardíacas isquêmicas; I60-I69 Doenças cerebrovasculares; M15-M19: Artroplastias.

Tabela 16. Estatística de mortalidade por causa base – Mulheres

Idade	A00-R99, U00-Y89	C18	C50	C54-C55	E10-E14	I20-I25	I60-I69	M15-M19
15-19	100%	0,06%	0,06%	0,06%	1,72%	1,01%	1,60%	0,00%
20-29	100%	0,41%	1,08%	0,36%	2,24%	1,73%	2,69%	0,00%
30-39	100%	1,01%	6,45%	0,84%	2,69%	3,21%	4,48%	0,00%
40-49	100%	1,40%	8,44%	1,07%	3,96%	6,38%	7,18%	0,01%
50-59	100%	1,70%	7,23%	1,11%	5,79%	8,75%	7,39%	0,00%
60-69	100%	1,59%	4,24%	1,19%	7,61%	10,16%	7,96%	0,02%
70-79	100%	1,23%	2,35%	0,71%	7,76%	9,71%	9,53%	0,03%
80+	100%	0,77%	1,20%	0,27%	5,57%	7,74%	9,26%	0,04%

Nota: CID A00-R99, U00-Y89: Todas as causas, todas as idades; C18: Neoplasia maligna do cólon; C50: Neoplasia maligna de mama; C54-C55: Neoplasia maligna do corpo do útero e outras partes não-especificadas; E10-E14: Diabetes mellitus; I20-I25: Doenças cardíacas isquêmicas; I60-I69 Doenças cerebrovasculares; M15-M19: Artroplastias.

De acordo com a demandante, há uma probabilidade de óbito associada a cada evento do modelo, incluindo mortalidade no primeiro ano para eventos cardiovasculares (IAM, angina, AVC), obtida em estudos nacionais, mortalidade para procedimentos (artroplastia de joelho e cirurgia bariátrica). Após a ocorrência de eventos cardiovasculares, os pacientes trocam de estado de saúde, onde os estados pós SCA e pós AVC apresentam risco aumentado de óbito, calculado pela aplicação de um RR de óbito sobre a mortalidade geral por idade e sexo. Se após um evento cardiovascular a coorte também desenvolvesse DM2, o RR de morte para os eventos foi multiplicado pela mortalidade global mais a fração da mortalidade global atribuível a DM2, estimada com os dados do SIM (37). A probabilidade de morte atribuível a eventos e RR aplicados nos estados pós-eventos estão resumidos na Tabela 17.

Tabela 17. Probabilidade de óbito de eventos e estados de saúde

Parâmetro	Aplicado no ano de ocorrência	Fonte	Aplicado em anos posteriores*	Fonte
Cirurgia bariátrica	0,15%	SIH (2019) (77) **	-	-
IAM	12,9%	Santos <i>et al.</i> (2015) (91)	RR 1,30	Johansson <i>et al.</i> (2017) (92)
Angina	5,4%	Santos <i>et al.</i> (2015) (91)	RR 1,30	Johansson <i>et al.</i> (2017) (92)
AVC†	25,9%	Minelli <i>et al.</i> (2020) (93)	RR 2,0	Brammas <i>et al.</i> (2013) (94)
Artroplastia de joelho	0,15%	SIH (2019) (77) †	-	-

Nota: *RR aplicado sobre mortalidade global por idade e sexo da população. **Taxa de mortalidade hospitalar para os procedimentos de cirurgia bariátrica em 2019 (19 óbitos em 12.546 procedimentos). † Taxa de mortalidade hospitalar para os procedimentos de cirurgia bariátrica em 2019 (13 óbitos em 8.586 procedimentos).

Na análise de cenário considerando câncer, as probabilidades de óbito no ano de diagnóstico aplicadas foram específicas por tipo de câncer e obtidas em análises de dados nacionais. Nos anos subsequentes, uma probabilidade genérica de óbito por câncer foi aplicada (uma premissa simplificadora e englobando o risco de recorrência fatal do câncer). Esta probabilidade substitui a probabilidade global de óbito por idade e sexo e é adicionada à probabilidade anual de morte em estados com concomitância de DM2 e pós SCA ou pós AVC (Tabela 18).

Tabela 18. Probabilidade de óbito de estados com câncer considerados em análise de cenário

Parâmetro	Aplicado no ano de início da doença	Fonte	Aplicado em anos posteriores	Fonte
Câncer de cólon	13,5%	Allemani <i>et al.</i> (2018) (95) *	7,75%	Calculado †
Câncer de mama pós-menopausa	5,54%	Allemani <i>et al.</i> (2018) (95) *	7,75%	
Câncer de endométrio pós menopausa	5,12%	Candido <i>et al.</i> (2021) (96) **	7,75%	

Nota: * Probabilidade de óbito em 1 ano convertida a partir da sobrevida estimada em 5 anos para o Brasil (48,3% para câncer de cólon e 72,5% para câncer de mama). ** Probabilidade de óbito em 1 ano convertida a partir da sobrevida estimada em 5 anos para mulheres atendidas em hospital do Brasil (76,9%). † Probabilidade anual convertida a partir da média da sobrevida em 5 anos dos tipos de câncer incluídos no modelo, seguindo abordagem conduzida na submissão ao NICE.

7.1.4.4 Valores de utilidade aplicados no modelo

A qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) foi avaliada em alguns participantes incluídos no estudo *SCALE Obesidade e pré-diabetes* através do questionário específico para obesidade IWQoL-Lite, assim como pelo SF-36. Conforme reportado por Kolotkin e colaboradores (2018), o tratamento com liraglutida 3mg em comparação com dieta e exercício esteve associado com melhora na QVRS em 3 anos. Embora tenham apresentado o mapeamento de SF-36 para EQ-5D, o estudo não incorporou a regra de parada e os resultados não poderiam ser usados para o horizonte temporal total do modelo (44). Por essa razão, não foram aplicados dados de utilidade específicos do *SCALE* no modelo, sendo utilizados dados da literatura internacional.

Os dados de utilidade aplicados no modelo foram os mesmos submetidos ao NICE (63), os quais foram identificados através de revisão sistemática da literatura.

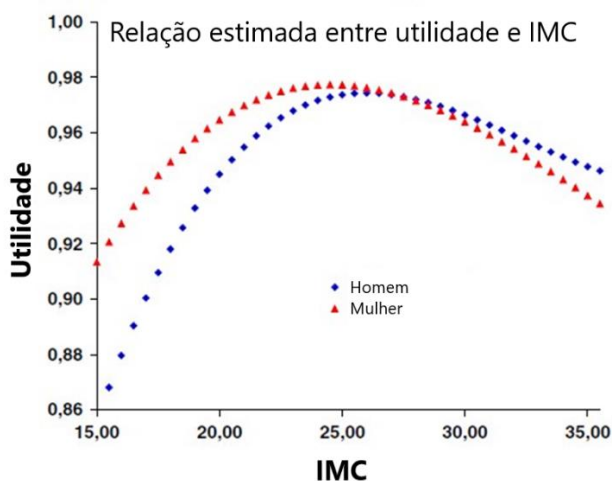
Utilidade basal por IMC e idade

De acordo com a demandante, os valores de utilidade basais no modelo foram derivados de uma análise de um estudo de base populacional do Reino Unido (97) e foram dependentes da idade e nível de IMC do modelo. Os valores de utilidade basais foram ajustados para decrementos relacionados a complicações da obesidade modeladas (isto é, DM2, IAM, AVC). Decrementos de utilidade relacionados a eventos e a estados de saúde foram aplicados à utilidade basal dependente de IMC e idade.

A utilidade basal foi estimada usando um processo de duas etapas: (1) estimação de valores de utilidade dependentes de IMC; (2) aplicação de coeficientes específicos por idade.

Em resumo, Søltoft e colaboradores (2009) analisaram as avaliações de EQ-5D de 14.416 indivíduos do Reino Unido, com idade ≥ 18 anos no *2003 Health Survey for England* em relação ao IMC utilizando regressão linear múltipla (97). A Figura 12 ilustra a relação entre IMC e escores de EQ-5D após controle por fatores de confusão descrita no estudo.

Figura 12. Relação estimada entre utilidade e IMC



Os valores de utilidade dependentes de IMC foram reestimados a partir dos dados de Søltoft *et al.* (2009) e foram ajustados por idade utilizando os coeficientes específicos por idade reportados na mesma publicação (67) (Tabela 19).

Tabela 19. Coeficientes para ajuste de utilidade basal dependente de IMC em função da idade

Idade	Homens	Mulheres
18-24	0,0287	0,0055
25-34	0	0
35-44	-0,0028	-0,0213
45-54	-0,0081	-0,0336
55-64	-0,0430	-0,0425
65-74	-0,0223	-0,0619
≥ 75	-0,0565	-0,0754

Nota: IMC, índice de massa corporal.

Utilidade dos estados de saúde

Aos eventos agudos foram aplicados decrementos de utilidade em curto prazo (Tabela 20) e aos estados de saúde pós-eventos foi aplicado um decremento em longo prazo (Tabela 21). Os decrementos foram derivados da literatura e são subtraídos da utilidade basal dependente de idade, sexo e IMC. Os decrementos agudos foram aplicados apenas no ciclo em que ocorrem, enquanto os decrementos em longo prazo foram aplicados a todos os ciclos subsequentes conforme estado de saúde dos indivíduos do modelo. Para considerar o impacto de distúrbios musculoesqueléticos graves, o modelo inclui uma desutilidade aplicada no ano que a artroplastia de joelho ocorre. A desutilidade é aplicada uma vez, ao evento, e multiplicada por três para contabilizar por três anos convivendo com uma condição crônica e debilitante antes da cirurgia.

Tabela 20. Desutilidade para eventos agudos

Evento	Desutilidade	IC95%	Fonte	Justificativa
Cirurgia bariátrica	-0,170	NI	Campbell <i>et al.</i> (2010) (98) e Ascef <i>et al.</i> (2017) (99)	Média de decremento inicial relacionado a cirurgia em banda e Roux-em-Y laparoscópica, ajustado pela utilidade basal da população brasileira atendida na atenção primária do SUS
Artroplastia de joelho	-0,194	NI	Søltoft <i>et al.</i> (2009) (97)	Com base na associação entre problemas musculoesqueléticos e QVRS. Decrementos por sexo ponderados pela proporção de homens e mulheres no modelo.
SCA	-0,063	-0,088 a -0,037	Sullivan <i>et al.</i> (2011) (100)	Baseada no código para IAM
AVC	-0,117	-0,141 a -0,093	Sullivan <i>et al.</i> (2011) (100)	Baseada no código para doença cerebrovascular aguda mal definida.
AIT	-0,033	-0,077 a 0,011	Sullivan <i>et al.</i> (2011) (100)	Baseada no código para AIT
Apneia obstrutiva do sono	-0,038	NI	Søltoft <i>et al.</i> (2009) (97)	Baseado na associação entre obesidade e problemas respiratórios (assumidos como relativos à apneia obstrutiva do sono).

Nota: AIT, Acidente isquêmico transitório; AVC, acidente vascular cerebral; IAM, infarto agudo do miocárdio; NI, não informado; QVRS, qualidade de vida relacionada à saúde; SCA, síndrome coronariana aguda.

Tabela 21. Desutilidade para consequências em longo prazo (aplicadas aos estados de saúde)

Evento	Desutilidade	IC95%	Fonte	Justificativa
DM2	-0,037	NI	Søltoft <i>et al.</i> (2009) (97)	Baseado na associação entre DM2 e QVRS
Pós-SCA	-0,037	-0,087 a 0,014	Sullivan <i>et al.</i> (2011) (100)	Baseada no código para IAM prévio
Pós-AVC	-0,035	-0,087 a 0,014	Sullivan <i>et al.</i> (2011) (100)	Baseada no código para oclusão e estenose de artérias pré-cerebrais
Câncer	-0,078	NI	Søltoft <i>et al.</i> (2009) (97)	Baseado na associação entre câncer e QVRS

Nota: AIT, Acidente isquêmico transitório; AVC, acidente vascular cerebral; IAM, infarto agudo do miocárdio; NI, não informado; QVRS, qualidade de vida relacionada à saúde; SCA, síndrome coronariana aguda.

Quando estados de saúde combinam duas ou mais complicações, o decremento em utilidade associado com cada complicação é somado e o total é subtraído da utilidade basal. Isso é uma limitação do modelo, uma vez que o efeito de múltiplas comorbidades na QVRS de um paciente é menor que a soma dos decrementos associados com cada comorbidade (37). Entretanto, Gough e colaboradores (2009) concluíram que os decrementos de QVRS associados com DM2 e obesidade não apresentam interação significativa e poderiam ser assumidos como aditivos (101).

7.1.4.5 Custos

O modelo considera custos para o tratamento da obesidade, custos com outros medicamentos (medicamentos para HAS e DM2), custos em longo prazo das complicações de saúde do modelo (custos para estados de saúde) e custos com eventos agudos, na perspectiva do SUS. Custos obtidos em estudos publicados foram atualizados pela inflação para valores até abril de 2022, considerando o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) (102).

O custo do tratamento com liraglutida foi estimado para a fase de de titulação inicial até atingir dose de manutenção com 3,0mg (Quadro 3) (31). No modelo foi aplicado o custo de aquisição de liraglutida (6mg/ml), considerando o Preço de Fábrica (PF) com 18% de ICMS para a apresentação contendo 3 ampolas e 3 aplicadores (54mg por pacote), aplicando-se um desconto de 62% ofertado pela fabricante (103). Não foi atribuído custo de tratamento específico para o grupo dieta e exercício, considerando que quaisquer custos associados estariam presentes em ambos os braços de comparação e seriam aproximadamente iguais ao longo do tempo. As tabelas a seguir (22 a 25) resumem os custos aplicados ao modelo e fontes utilizadas (37).

Tabela 22. Custo anual com tratamentos para obesidade e DM2

Parâmetro	Custo (R\$)	Descrição e referência
Liraglutida 3mg		
- Primeiro trimestre	1.131,60	Custo na fase de titulação (211,59) + 2 meses em dose de manutenção (3,0mg/dia)
- Trimestre em manutenção	1.380,03	Custo na dose de manutenção (3,0mg/dia)
Custo de apresentação** por	272,04	PF 18% ICMS (715,89) (103) com 62% de desconto
Valor por mg	5,04	Calculado (R\$ 272,04 / 54mg)
Custo de monitoramento da obesidade	539,43	Procedimentos e frequência recomendada pelo PCDT do Sobrepeso e Obesidade em adultos (25) (Anexo 5) Custo por procedimento: SIGTAP, 2022 (104)
Tratamento com antihipertensivos	NA	Custo de tratamento com antihipertensivos incluído no custo anual de tratamento para estados com complicações cardiovasculares.
Tratamento de DM2 – Média de tratamento com insulina e fármacos orais	330,99	Consumo de fármacos para o tratamento de DM2 em 2012 no estudo de Emmerick <i>et al.</i> (2020) (105)

Nota: Cálculos de custo consideram ano com 365,25 dias, distribuídos em 4 trimestres. *Custos obtidos na literatura para anos anteriores corrigidos pela inflação para jun/2022 (IPCA). ** Liraglutida 3mg (Novo Nordisk), apresentação: 6 MG/ML SOL INJ CT X 3 CAR VD TRANS X 3 ML X 3 SIST APLIC PLAS (103). DM2, Diabetes mellitus tipo 2. NA: não aplicado.

Fonte: Dossiê do demandante (37).

Tabela 23. Custo com eventos agudos

Parâmetro	Custo (R\$)	Descrição e referência
IAM não fatal	4.010,30	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) (77): custos hospitalares por evento relacionado aos códigos CID-10 I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9 com indicação de não óbito na internação.
IAM fatal	3.987,12	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) (77): custos hospitalares por evento relacionado aos códigos CID-10 I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9 com indicação de óbito na internação.
Angina instável não fatal	4.385,98	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) (77): custos hospitalares por evento relacionado ao código CID-10 I20.0 com indicação de não-óbito na internação.
Angina instável fatal	9.965,73	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) (77): custos hospitalares por evento relacionado ao código CID-10 I20.0 com indicação de óbito na internação.
AVC não fatal	1.342,76	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) (77): custos hospitalares por evento relacionado aos códigos CID-10 I610, I611, I612, I613, I614, I615, I616, I618, I619, I630, I631, I632, I633, I634, I635, I636, I638, I639, I64 com indicação de não-óbito na internação.
AVC fatal	2.556,94	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) (77): custos hospitalares por evento relacionado aos códigos CID-10 I610, I611, I612, I613, I614, I615, I616, I618, I619, I630, I631, I632, I633, I634, I635, I636, I638, I639, I64 com indicação de óbito na internação.
AIT	913,48	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) (77): custos hospitalares por evento relacionado aos códigos CID-10 G450, G451, G452, G453, G454, G458, G459.
Cirurgia bariátrica não fatal	7.782,24	Soma do manejo pré-operatório, cirurgia, seguimento pósoperatório e tratamento de complicações (ponderado pela incidência dessas complicações, de 5,95%) (106)
Pré-operatório	343,17	Procedimentos e frequência recomendada: Diretrizes gerais para o tratamento cirúrgico da obesidade e acompanhamento pré e pós cirurgia ¹⁷⁸ . (APÊNDICE C) Custo por procedimento: SIGTAP, 2022 (104)
Cirurgia	6.393,91	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) (77): custos hospitalares por eventos relacionados aos procedimentos 04.07.01.012-2 - GASTRECTOMIA C/ OU S/ DESVIO DUODENAL, 04.07.01.017-3 - GASTROPLASTIA C/ DERIVACAO INTESTINAL; 04.07.01.038-6 - CIRURGIA BARIÁTRICA POR VIDEOLAPAROSCOPIA; 04.07.01.036-0 - GASTRECTOMIA VERTICAL EM MANGA (SLEEVE), ponderados pelo tipo de procedimento (Tabela 32).
Pós-operatório	965,94	Procedimentos e frequência recomendada: Diretrizes gerais para o tratamento cirúrgico da obesidade e acompanhamento pré e pós cirurgia (107). (APÊNDICE C) Custo por procedimento: SIGTAP, 2022 (104)

Complicações (fístulas)	1.331,55	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) (77): custos hospitalares por eventos relacionados aos procedimentos 03.03.07.013-7 - TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIA, CLINICA PÓS-CIRURGIA BARIÁTRICA (455 internações) e 04.07.01.037-8 - TRATAMENTO DE INTERCORRENCIAS CIRURGICA POS- CIRURGIA BARIÁTRICA (163 internações)
Cirurgia bariátrica fatal	7.782,24	Assumido como igual ao evento não fatal
Artroplastia de joelho não fatal	4.396,26	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) (77): custos hospitalares por eventos relacionados ao procedimento 0408050063 ARTROPLASTIA TOTAL PRIMARIA DO JOELHO (8.586 internações)
Artroplastia de joelho fatal	4.396,26	Assumido como igual ao evento não fatal

Nota: Códigos CID selecionados para identificação de custos de eventos cardiovasculares de acordo com a descrição de Rosa et al. (2018) (108). *Custos obtidos na literatura para anos anteriores corrigidos pela inflação para jun/2022 (IPCA). AIT, acidente isquêmico transitório; AVC, acidente vascular cerebral; IAM, infarto agudo do miocárdio; SIA, Sistema de Informação Ambulatorial; SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS; SIH, Sistema de Informações Hospitalares.

Tabela 24. Custos anuais em estados de saúde

Parâmetro	Custos (R\$)	Descrição e referência
Complicações microvasculares DM2	109,44	Custo ambulatorial médio (SIA/SUS, 2019): custo de tratamento ambulatorial por paciente relacionado aos códigos CID-10 primários R80, N17, N18, N19, H25, H28, H33, H34, H350, H352, H36, H42, H54, G90, G56, G57, G590, G63, G52, L97, S88, S98, R02, E748.
Pré-diabetes	9,71	Exames e frequência recomendada: PCDT do Diabete Melito Tipo 2 (109). (APÊNDICE C) Custo por procedimento: SIGTAP, 2022 (104)
Pós-DM2 monitoramento	54,3	Procedimentos relacionados ao monitoramento de pacientes em tratamento para DM2. Exames e frequência recomendada: PCDT do Diabete Melito Tipo 2 (109). (APÊNDICE C) Custo por procedimento: SIGTAP, 2022 (104)
IAM, 1º ano (excluindo custo de evento agudo)	607,83	Custo de tratamento medicamentoso anti-hipertensivo em 2012 (R\$ 224,88), reportado por Emmerick <i>et al.</i> (2020) (105), corrigido pela inflação somado a custo ambulatorial. Custo ambulatorial médio (SIA/SUS, 2019) (110): custo ambulatorial médio por paciente em 1 ano relacionado aos códigos CID-10 I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9. Calculado como a soma de todos os procedimentos realizados durante um ano dividido pelo número de pacientes distintos realizando os procedimentos no mesmo período (R\$ 195,69).

Angina instável, 1º ano (excluindo custo do evento agudo)	968,33	<p>Custo de tratamento medicamentoso anti-hipertensivo em 2012 (R\$ 224,88), reportado por Emmerick <i>et al.</i> (2020) (105), corrigido pela inflação (R\$ 412,14) somado a custo ambulatorial.</p> <p>Custo ambulatorial médio (SIA/SUS, 2019) (110): custo ambulatorial médio por paciente em 1 ano relacionado ao código CID-10 I20.0.</p> <p>Calculado como a soma de todos os procedimentos realizados durante um ano dividido pelo número de pacientes distintos realizando os procedimentos no mesmo período (R\$ 556,19).</p>
Pós-SCA	807,55	Custo médio ponderado pela proporção entre IAM (44,6%) e angina (55,4%) no modelo.
AVC, 1º ano (excluindo custo do evento agudo)	538,17	<p>Custo de tratamento medicamentoso anti-hipertensivo em 2012 (R\$ 224,88), reportado por Emmerick <i>et al.</i> (2020) (105), corrigido pela inflação (R\$ 412,14) somado a custo ambulatorial.</p> <p>Custo ambulatorial médio (SIA/SUS, 2019) (110): custo ambulatorial médio por paciente em 1 ano relacionado aos códigos CID-10 I610, I611, I612, I613, I614, I615, I616, I618, I619, I630, I631, I632, I633, I634, I635, I636, I638, I639, I64.</p> <p>Calculado como a soma de todos os procedimentos realizados durante um ano dividido pelo número de pacientes distintos realizando os procedimentos no mesmo período (R\$ 126,03).</p>
AIT, 1º ano (excluindo custo do evento agudo)	522,70	<p>Custo de tratamento medicamentoso anti-hipertensivo em 2012 (R\$ 224,88), reportado por Emmerick <i>et al.</i> (2020) (105), corrigido pela inflação (R\$ 412,14) somado a custo ambulatorial.</p> <p>Custo ambulatorial médio (SIA/SUS, 2019) (110): custo ambulatorial médio por paciente em 1 ano relacionado aos códigos CID-10 G450, G451, G452, G453, G454, G458, G459.</p> <p>Calculado como a soma de todos os procedimentos realizados durante um ano dividido pelo número de pacientes distintos realizando os procedimentos no mesmo período (R\$ 110,56).</p>
Pós-AVC (AVC e AIT, anos subsequentes ao evento)	534,80	Custo médio ponderado pela proporção entre AIT (21,8%) e AVC (78,2%) no modelo.
Apneia Obstrutiva do Sono	104,05	<p>Custo ambulatorial médio (SIA/SUS, 2019) (110): custo ambulatorial médio por paciente em 1 ano relacionado ao código CID-10 G47.3.</p> <p>Calculado como a soma de todos os procedimentos realizados durante um ano dividido pelo número de pacientes distintos realizando os procedimentos no mesmo período.</p>
Câncer de cólon no 1º ano	21.342,38	Custo médio por paciente (2014) reportado por Lana, A. P. (2018) (111)
Câncer de mama no 1º ano	7.830,89	Custo médio por paciente (2014) reportado por Lana, A. P. (2018) (111)

Câncer de endométrio no 1º ano	3.622,36	Custo ambulatorial médio (SIA/SUS, 2020) (110): Custo médio com quimioterapia e radioterapia em 1 ano referente ao CID-10 C54.1. Calculado como a soma de todos os procedimentos realizados durante um ano dividido pelo número de pacientes distintos realizando os procedimentos no mesmo período.
Custo com tratamento de câncer nos anos subsequentes	242,69	Assumido como 2,22% do custo médio de tratamento no primeiro ano para o câncer de cólon, mama e endométrio. Proporção de custo de seguimento em relação ao custo total indicado por Trueman <i>et al.</i> (2007) (112)

Nota: Códigos CID selecionados para identificação de custos de eventos cardiovasculares e complicações microvasculares por DM2 de acordo com a descrição de Rosa et al. (2018) (108). *Custos obtidos na literatura para anos anteriores corrigidos pela inflação para jun/2022 (IPCA). AIT, acidente isquêmico transitório; AVC, acidente vascular cerebral; CID, Classificação Internacional de Doenças; DM2, diabetes mellitus tipo 2; IAM, infarto agudo do miocárdio; SCA, síndrome coronariana aguda; SIA, Sistema de Informação Ambulatorial; SIH, Sistema de Informações Hospitalares.

Tabela 25. Custo eventos adversos (incluído em análise de cenário)

Parâmetro	Custo (R\$)	Descrição e referência
Hipoglicemia não grave	0	Custo não incorporado, considerado como um evento geralmente assintomático, ou um que pode ser gerenciado pelo paciente.
Hipoglicemia grave	318,94	Custo total de hipoglicemia grave: calculado como a média ponderada entre custos ambulatoriais e hospitalares, considerando que 64,3% dos eventos de hipoglicemia grave são tratados em hospital e 35,7% são tratados em ambiente hospitalar. Custo ambulatorial médio (SIA/SUS, 2019) (110): R\$ 16,77 (média de custo para pacientes considerando todos os procedimentos realizados para eventos relacionados aos códigos CID-10 E16.0, E16.1 e E16.2). Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) (77): R\$ 486,71 (Custo total hospitalar por evento relacionado aos códigos CID E16.0, E16.1 e E16.2 no ano de 2019 - 287 internações para E16.0, 85,9%; 35 para E16.1, 10,5% e 12 para E16.2, 3,6%)
Eventos gastrointestinais graves	290,97	Custo hospitalar médio (SIH/SUS, 2019) (77): calculado como a média entre (náusea/vômito, CID-10 R11), dor lombar (CID-10 M545, M548, M549) e diarreia (CID-10 A09) ponderada pela frequência de eventos no braço liraglutida (59% náusea/vômito, 22% dor lombar e 19% diarreia).

Nota: CID, Classificação Internacional de Doenças. SIA, Sistema de Informação Ambulatorial; SIH, Sistema de Informações Hospitalares.

7.1.5. Análise de sensibilidade

O modelo permite a condução de análise de sensibilidade univariada e análise de sensibilidade probabilística. Os parâmetros do modelo foram variados dentro do IC95% ou aplicando uma taxa de variação padrão de 20%. Para análise de sensibilidade probabilística foram

realizadas 1000 simulações com a variação simultânea dos principais parâmetros do modelo (128 parâmetros). Foram aplicadas a distribuição gamma para custos e dados contínuos de características basais dos pacientes e outros parâmetros como idade para menopausa, IMC mínimo e idade máxima para bariátrica. Distribuição normal foi aplicada para efeitos do tratamento (perda de peso, PAS, colesterol total e HDL), beta para probabilidades e desutilidades e Dirichlet para proporção de eventos cardiovasculares que são IAM, Angina ou AVC.

7.2 Análise de custo efetividade - Resultados

7.2.1 Cenário base

A Tabela 26 resume os resultados obtidos para análise de caso base. O detalhamento da composição de custos está apresentado na Tabela 27, enquanto a Tabela 28 apresenta o detalhamento dos eventos ocorridos, considerando uma coorte de 100 pacientes e a Tabela 29 mostra a proporção dos pacientes em cada estado de saúde ao final do horizonte temporal. A efetividade incremental com liraglutida 3mg em comparação com dieta e exercício foi de 0,050 QALY e 0,021 AVG, a um custo incremental de R\$ 5.959, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 119.799/QALY e R\$ 288.215/AVG.

Tabela 26. Resultados caso base

Intervenção	Custo total	AVG	QALY	RCEI/AVG	RCEI/QALY
Liraglutida	R\$ 23.371	16,036	13,753	-	-
Dieta e exercício	R\$ 17.412	16,016	13,704	-	-
Incremental	R\$ 5.959	0,021	0,050	288.215	119.799

Nota: AVG, anos de vida ganhos; RCEI, razão de custo-efetividade incremental; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade.

Tabela 27. Detalhamento dos custos do modelo no caso base

Tipo de custo	Liraglutida 3mg	Dieta e exercício	Incremental
Tratamento da obesidade	6.256	0	6.256
Monitoramento da obesidade	9.259	9.252	8
Tratamento farmacológico da DM2	1.477	1.606	-129
Custo com eventos*	3.173	3.209	-36
Complicações da obesidade**	2.308	2.396	-88
Custo total	23.371	17.412	5.959

Nota: *Custo com eventos refere-se aos custos agudos associados a eventos clínicos e procedimentos no modelo. ** Custos com complicações da obesidade referente aos custos dos estados de saúde pós complicações no modelo.

Tabela 28. Total de eventos em uma coorte de 10.000 pacientes em um horizonte temporal de 40 anos.

Eventos	Liraglutida 3mg	Dieta e exercício	Incremental
Eventos cardiovasculares, total*	9.914	10.112	-198
AVC, total	2.097	2.139	-42
AIT, total	434	443	-9
IAM, total	3.334	3.401	-67
Angina, total	4.048	4.129	-81
Eventos cardiovasculares fatais	1.162	1.185	-23
Cirurgia bariátrica, total	3.077	3.074	2
Cirurgia bariátrica, não fatal	3.072	3.069	2
Cirurgia bariátrica, fatal	5	5	0
Artroplastia de joelho, total	4.372	4.394	-22
Artroplastia de joelho, não fatal	4.365	4.388	-22
Artroplastia de joelho, fatal	7	7	0

Nota: *Incluindo eventos fatais e não fatais, primários e secundários.

Tabela 29. Proporção de pacientes no estado de saúde ao final do horizonte temporal de 40 anos

Eventos	Liraglutida 3mg	Dieta e exercício	Incremental
Vivos, na coorte	41,88%	41,69%	0,19%
Nenhuma complicação	0%	0%	0,00%
Pré-diabetes apenas	7,38%	7,05%	0,33%
Cardiovascular apenas	0,64%	0,38%	0,26%
DM2 apenas	13,97%	14,18%	-0,21%
DM2 e cardiovascular	19,89%	20,09%	-0,20%
Apneia obstrutiva do sono*	17,48%	17,40%	0,08%
Mortos	58,12%	58,31%	-0,19%

Nota: *Pode ocorrer com outras complicações ou nenhuma complicação.

7.2.2. Análise de cenários

Na Tabela 30 estão resumidos os resultados para as análises de cenário. A RCEI apresentou variação até 20% na maioria dos cenários, exceto trocar o tratamento realizado pós descontinuação do tratamento para nenhum tratamento (apenas em não respondedores ou em ambos os respondedores e não-respondedores), que apresentou um impacto maior na estimativa do ICER.

Tabela 30. Análises de cenário

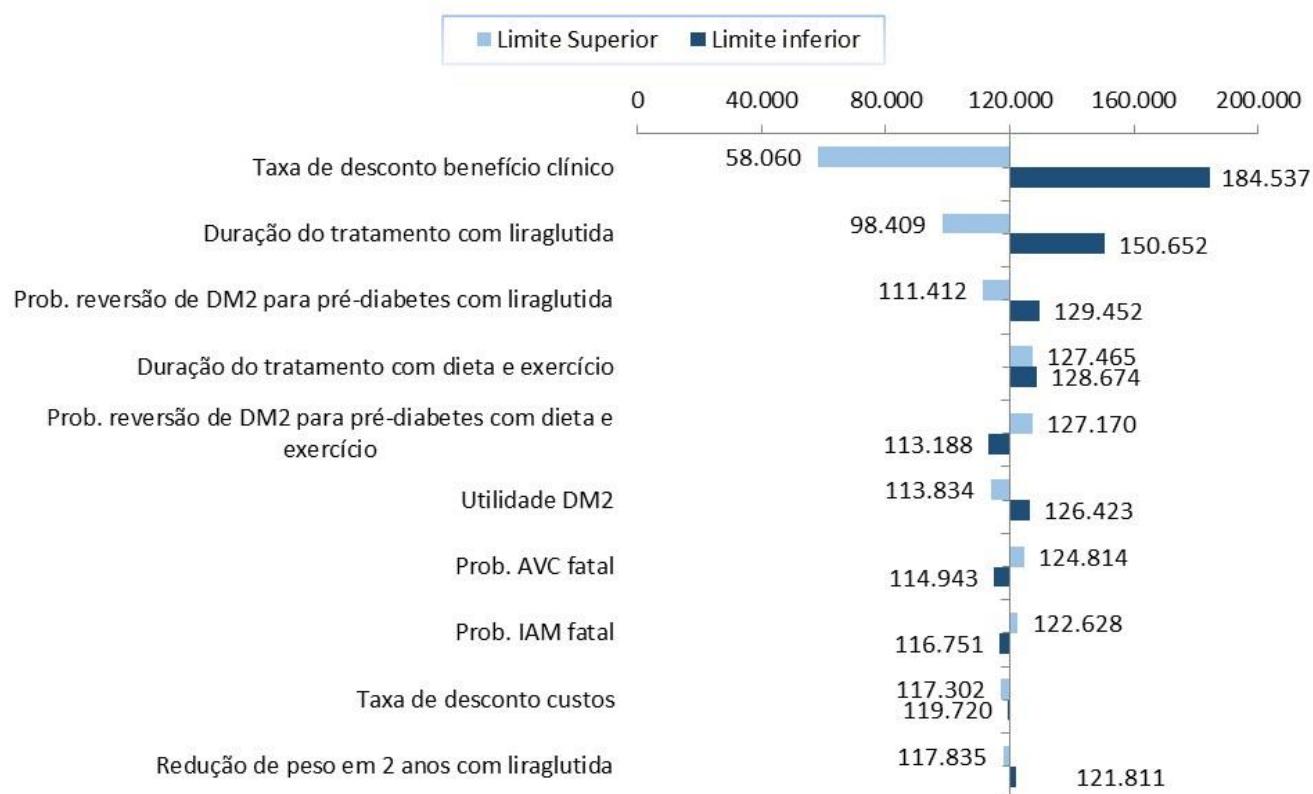
Cenário	Custo incremental	AVG incremental	QALY incremental	RCEI R\$/AVG	RCEI R\$/QALY
Caso base	R\$ 5.959	0,021	0,050	288.215	119.799
(A) Incluindo câncer como complicação da obesidade	R\$ 5.956	0,021	0,050	282.019	118.123
(B) Considerando eventos adversos da liraglutida	R\$ 5.969	0,021	0,049	288.702	120.932
(C) Variação de HbA1c com o início de DM2 para 6,5%	R\$ 5.963	0,020	0,049	302.080	122.352
(D) Método de imputação BOCF	R\$ 5.931	0,023	0,051	260.456	115.443
(E) Método de imputação ME-MI	R\$ 5.962	0,020	0,048	292.113	123.407
(F) Variação de HbA1c com o início de DM2 para 8,0%	R\$ 5.957	0,021	0,050	281.481	118.510
(G) Considerando descontinuação do tratamento antes do tempo indicado de tratamento (2 anos)	R\$ 7.269	0,020	0,051	359.008	141.812
(H) Não-respondedores descontinuam para nenhum tratamento/ Respondedores descontinuam para dieta e exercício	R\$ 9.304	0,043	0,177	214.310	52.703
(I) Não respondedores e respondedores descontinuam para nenhum tratamento	R\$ 5.802	0,039	0,163	148.184	35.648
(J) Horizonte temporal 30 anos	R\$ 5.967	0,016	0,046	364.508	131.051
(K) Horizonte temporal 20 anos	R\$ 6.002	0,009	0,037	640.130	160.861
(L) Considerando toda a população do estudo	R\$ 5.956	0,019	0,042	316.126	141.839

Nota: Baseline information carried forward – Imputação do valor basal; DM2, diabetes mellitus tipo 2; ME-MI, imputações múltiplas pela abordagem de McEvoy.

7.3. Análise de sensibilidade determinística univariada

Os principais parâmetros que impactaram as estimativas de ICER por QALY no modelo foram variação na taxa de desconto para benefício clínico (0 a 10%), duração de tratamento com liraglutida (1-3 anos) e probabilidade de reversão de DM2 para pré-diabetes em 1 ano (78,63%-86,98%). Os resultados para análise de sensibilidade univariada estão resumidos na Figura 13.

Figura 13. Gráfico de tornado para análise de sensibilidade univariada

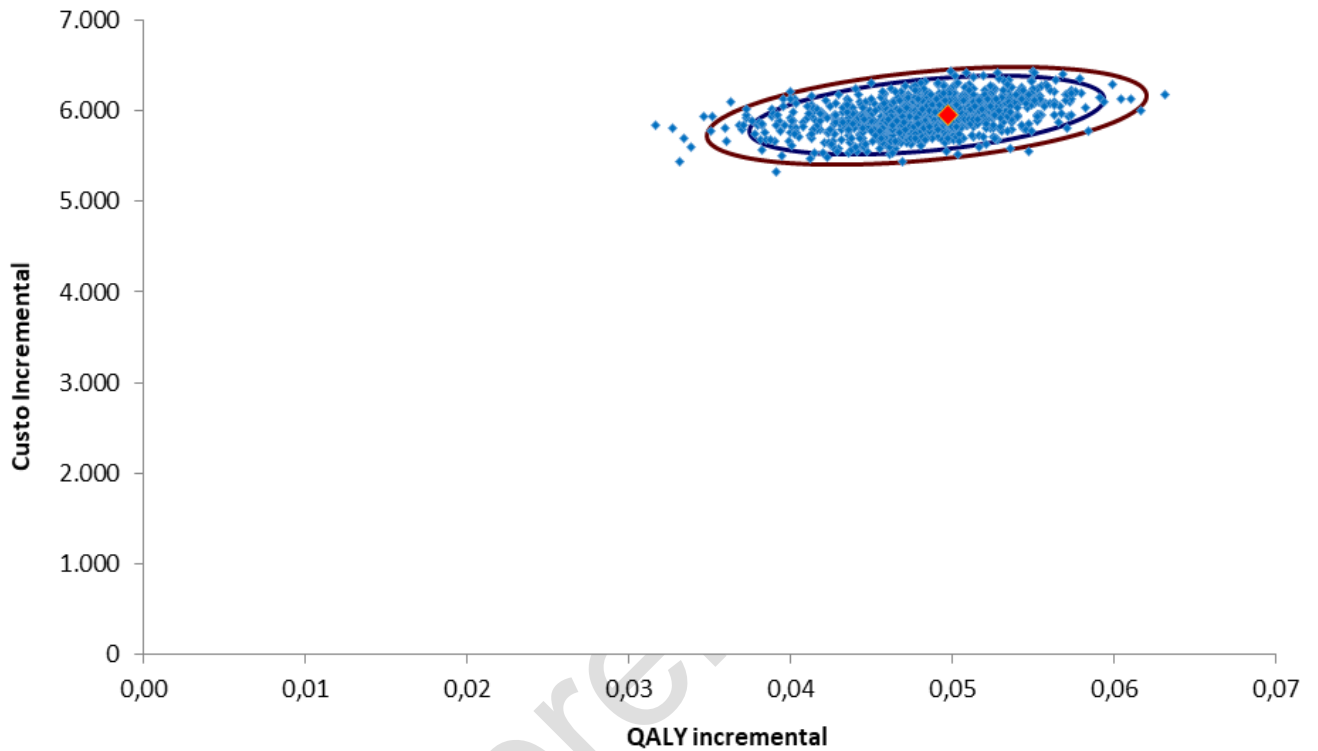


Nota: AVC, acidente vascular cerebral; DM2, diabetes mellitus tipo 2; IAM, infarto agudo do miocárdio; Prob., probabilidade.

7.4. Análise de sensibilidade probabilística

A Figura 14 apresenta o gráfico de dispersão para as 1.000 simulações da análise de sensibilidade probabilística. Todas as simulações se encontram no quadrante de custo-efetividade incremental (maior custo com maior benefício clínico). As simulações resultaram em custo incremental médio de R\$ 5.953 ± 178 com AVAQ incremental médio de 0,0484 ± 0,0045 resultando em ICER médio de R\$123.904 ± 11.321/AVAQ com 95% das simulações entre 106.898 e 153.231/QALY e 99% entre 103.696 e 161.516/AVAQ.

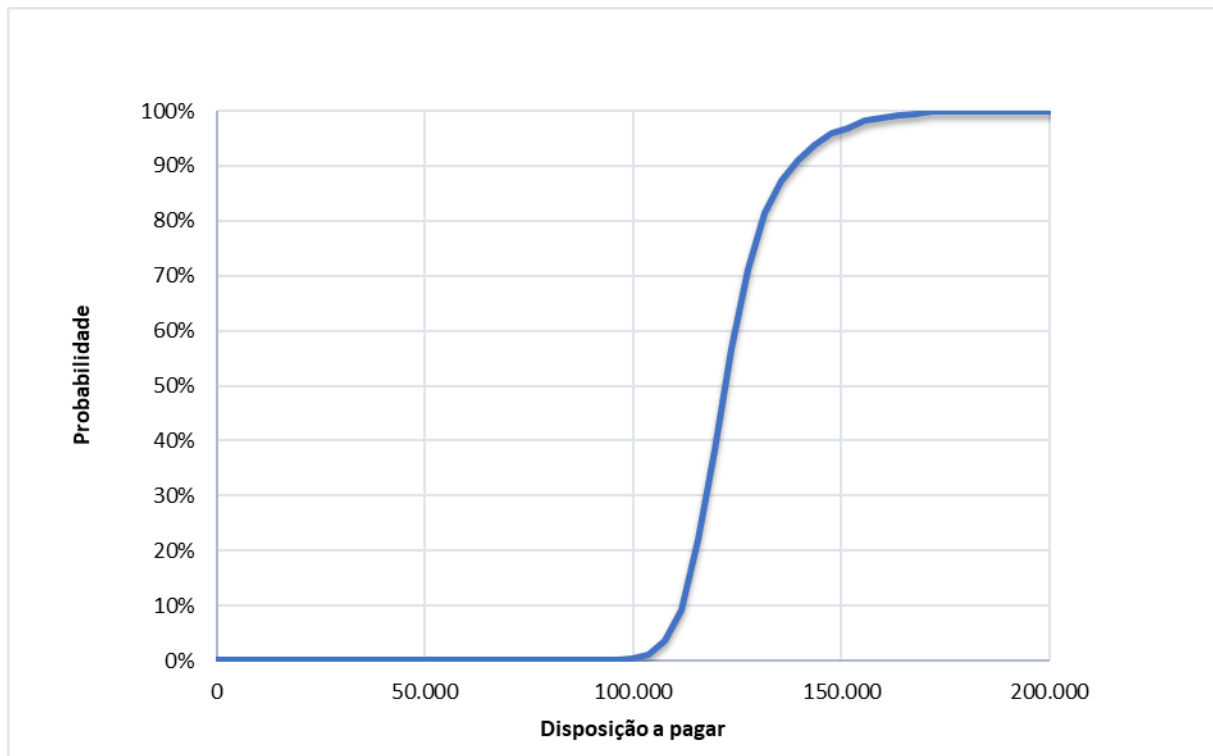
Figura 14. Gráfico de dispersão para análise de sensibilidade probabilística



Nota: Ponto em vermelho indica resultado para o caso base (Custo incremental de R\$ 5.959 e QALY incremental de 0,050). Elipse azul indica intervalo contendo 95% das simulações e elipse vermelha indica o intervalo contendo 99% das simulações. QALY = AVAQ.

A um limiar de disposição a pagar de aproximadamente R\$ 124 mil, há mais de 50% de probabilidade de que liraglutida 3mg seja preferível à dieta e exercício, atingindo mais de 90% em um limiar de aproximadamente R\$ 139 mil, conforme ilustrado pela curva de aceitabilidade na Figura 15. Por fim, a liraglutida 3mg tem 100% de probabilidade de ser custo-efetiva em um limiar de disposição a pagar de R\$ 171.528,00 por AVAQ.

Figura 15. Curva de aceitabilidade de liraglutida 3mg



7.5. Considerações finais sobre a ACE

Os resultados do cenário base demonstram que a liraglutida 3mg está associada a um RCEI de R\$ 288.215,00 por AVG e de R\$ 119.799,00 por AVAQ quando comparada com dieta e exercícios para o tratamento de pacientes com IMC ≥ 35 kg/m², pré-diabetes e alto risco de DCV. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística indicam que a liraglutida 3mg tem 100% de probabilidade de ser custo-efetiva em um limite de disposição a pagar de R\$ 171.528,00 por AVAQ. Portanto, identifica-se que a RCEI por AVAQ para liraglutida 3mg é superior ao limiar de custo efetividade de R\$ 40.000,00 adotado recentemente pela Conitec.

Múltiplas análises de cenário e análise de sensibilidade determinística e probabilística foram conduzidas, demonstrando em todos os cenários um benefício clínico adicional acompanhado de custo incremental. Na análise por cenários, foi identificado que uma redução no horizonte temporal do modelo (20 anos) foi a variação que contribuiu para um maior aumento na RCEI por AVAQ, enquanto trocar o tratamento realizado pós descontinuação do tratamento para nenhum tratamento (apenas em não respondedores ou em ambos os respondedores e não-respondedores) impactou em um menor RCEI por AVAQ.

No geral, o modelo pode ser considerado robusto para todos os demais parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada e nas análises de cenário, mostrando pouca incerteza com relação ao custo-efetividade de liraglutida 3mg nesta indicação.

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1. Objetivo

O objetivo da análise descrita a seguir é estimar o impacto orçamentário em 5 anos da incorporação de liraglutida 3mg para o tratamento de pacientes com obesidade e IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$, com pré-diabetes e risco de DCV na perspectiva do SUS.

8.2. Metodologia

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi construída em Microsoft Excel®, seguindo orientações das Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário (113).

8.2.1. Distribuição de mercado

Para estimativa de distribuição de mercado da liraglutida 3mg, foram assumidos um cenário base e dois cenários alternativos. Os três cenários se iniciam com difusão baixa, e em seguida recebem um aumento anual gradual variado (Tabela 31).

Tabela 31. Cenários de distribuição de mercado para liraglutida 3mg

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário base	20%	35%	50%	60%	70%
Cenário implementação lenta	20%	35%	40%	45%	50%
Cenário implementação rápida	20%	37,50%	55%	72,50%	90%

8.2.2. Estimativa da população-alvo

De acordo com a demandante, a estimativa da população-alvo de liraglutida 3mg seguiu abordagem epidemiológica, combinando dados da estimativa da população anual brasileira com 18 anos ou mais para os próximos 5 anos (2023-2027) (114) e estimativas de prevalência de pacientes com obesidade e IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$, hipertensão arterial e/ou dislipidemia.

A PNS (14,115) foi escolhida como fonte para estimativa da população-alvo, considerando a disponibilidade dos microdados. Os dados de avaliação antropométrica da PNS foram utilizados para estimativa da prevalência de brasileiros com IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$ e que reportaram diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e/ou dislipidemia (116). Para isso foram utilizadas as variáveis

indicadas na sintaxe para formação dos indicadores individuais, mas editada para considerar a combinação destas características em homens e mulheres. Assim, foi estimada uma prevalência combinada de IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$ e hipertensão arterial sistêmica e/ou dislipidemia de 4,16% em mulheres e 1,29% em homens.

Destaca-se que, conforme descrição dos relatórios da PNS 2019, a prevalência de obesidade em brasileiros é mais elevada no sexo feminino (29,5% vs. 21,8%), independente da faixa etária analisada. Ainda, a prevalência de hipertensão arterial (26,4% vs. 21,1%) e colesterol alto (17,6% vs. 11,1%) autorrelatados foi também mais elevada em mulheres do que homens no Brasil (14,115).

Malta *et al.* (2019), descreveram a prevalência de diabetes determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira em análise de dados laboratoriais também coletados pela PNS, entre 2014 e 2015. Entre os resultados listados, foi possível identificar a prevalência de pré-diabetes seguindo os mesmos critérios da ADA, também utilizados pelo estudo *SCALE Obesidade e pré-diabetes* (HbA1c entre 5,7 e 6,4%), de 15,9% em homens e 17,8% em mulheres (117).

Na Tabela 32 está resumida a estimativa para população brasileira com 18 anos ou mais por sexo para os próximos 5 anos (118).

Tabela 32. População brasileira estimada por sexo para os anos de 2023 a 2027

População Adulta brasileira	2023	2024	2025	2026	2027
Homens	78.678.069	79.452.720	80.175.267	80.872.272	81.544.632
Mulheres	84.787.207	85.635.751	86.431.286	87.199.432	87.941.205

Na Tabela 33 está apresentada a população-alvo de liraglutida 3mg estimada com base nas prevalências descritas acima.

Tabela 33. População-alvo estimada em 5 anos

População-alvo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Homens	161.859	163.453	164.939	166.373	167.756	824.380
Mulheres	628.402	634.691	640.588	646.281	651.778	3.201.740
Total	790.261	798.144	805.527	812.654	819.535	4.026.120

Além da estimativa da população-alvo, para estimativa do custo de tratamento foi aplicada a regra de parada do tratamento prevista em bula (interrupção após 12 semanas em dose de manutenção se perda ponderal $< 5\%$ em relação ao peso inicial). Foi aplicada a mesma proporção

de não-respondedores da ACE, baseada na análise de subgrupo do estudo SCALE *Obesidade e pré-diabetes* no grupo liraglutida (33%). Para os respondedores, assumiu-se que o tratamento seria realizado até o tempo máximo de 2 anos. Assim, a cada ano da análise houve a separação de não-respondedores, respondedores no primeiro ano de tratamento e respondedores no segundo ano de tratamento, resumida na Tabela 34 para população brasileira com 18 anos ou mais.

Tabela 34. População-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
População total						
Não respondedores	261.174	263.779	266.219	268.574	270.848	1.330.594
Respondedores 1º ano	529.088	534.365	539.308	544.079	548.686	2.695.526
Respondedores 2º ano	0	529.088	534.365	539.308	544.079	2.146.840

Sobre essa estimativa de população alvo, foram aplicados os valores de distribuição de mercado apontados na Tabela 31. Dessa forma, foram construídos três cenários para análise de AIO:

1. *Cenário base de implementação para população-alvo considerando a população geral;*
2. *Cenário de implementação lenta para população-alvo considerando a população geral;*
3. *Cenário de implementação rápida para população-alvo considerando a população geral.*

8.2.3. Custos

Para a AIO, apenas os custos de aquisição e tratamento com liraglutida foram assumidos. O custo de tratamento anual foi estimado considerando a progressão de dosagem no período de titulação e o custo no período de manutenção para respondedores e não respondedores, definidos de acordo com a regra de parada do tratamento (interrupção após 12 semanas em dose de manutenção se perda ponderal <5% em relação ao peso inicial). Assim, o custo em não respondedores foi limitado ao custo da fase de titulação mais o custo em dose de manutenção por 12 semanas enquanto o custo em respondedores foi considerado como o custo do tratamento completo com duração máxima de 2 anos, como utilizado no modelo de ACE. O cálculo de custo de tratamento está resumido na Tabela 35.

Não foram assumidos custos específicos para dieta e exercício ou custos de acompanhamento da obesidade. Assim o impacto orçamentário foi calculado como a multiplicação direta do custo de tratamento pela população-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano.

Tabela 35. Estimativa do custo de tratamento com liraglutida 3mg

Parâmetro	Valor	Fonte
Liraglutida - Preço por apresentação (canetas pré-preenchidas com 18mg/3ml)	R\$ 272,04	CMED (PF 18%ICMS) com desconto proposto (62%)
Canetas por pacote	3	CMED
mg por pacote	54	Calculado
Custo por mg	R\$ 5,04	Calculado
Custo total da fase de titulação	R\$ 211,59	Calculado
Dose diária na fase de titulação - semana 1 (mg)	0,6	Bula
Custo total na fase de titulação - semana 1	R\$ 21,16	Calculado
Dose diária na fase de titulação - semana 2 (mg)	1,2	Bula
Custo total na fase de titulação - semana 2	R\$ 42,32	Calculado
Dose diária na fase de titulação - semana 3 (mg)	1,8	Bula
Custo total na fase de titulação - semana 3	R\$ 63,48	Calculado
Dose diária na fase de titulação - semana 4 (mg)	2,4	Bula
Custo total na fase de titulação - semana 4	R\$ 84,63	Calculado
Dose diária de manutenção (mg)	3,0	Bula
Meses de manutenção no primeiro trimestre	2	Calculado
Custo total no primeiro trimestre	R\$ 1.131,60	Calculado
Custo total trimestre em manutenção	R\$ 1.380,03	Calculado
Custo total no primeiro ano (respondedores*)	R\$ 5.271,68	Calculado
Custo total segundo ano (respondedores*)	R\$ 5.520,11	Calculado
Probabilidade de não resposta com 12 semanas em dose de manutenção*	33,0%	SCALE Obesidade e pré-diabetes (subgrupo)
Custo total não respondedores	R\$ 1.481,10	Calculado

Nota: *Resposta definida como perda ponderal $\geq 5\%$ do peso basal.

8.3. Resultados

A população-alvo em tratamento estimada para a distribuição de mercado de liraglutida do cenário base, está resumida na Tabela 36.

Tabela 36. População-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano. Cenário Base.

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Distribuição liraglutida	20%	35%	50%	60%	70%	-
Não respondedores	52.235	92.323	133.109	161.145	189.594	628.405
Respondedores 1º ano	105.818	187.028	269.654	326.448	384.080	1.273.027
Respondedores 2º ano	0	105.818	187.028	269.654	326.448	888.947
Total de Pacientes tratados	158.052	385.168	589.791	757.246	900.122	2.790.379

Modificando-se apenas a estimativa de distribuição de mercado de liraglutida para o cenário de implementação lenta, foi estimada nova população-alvo em tratamento (Tabela 37).

Tabela 37. População-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano. Cenário de implementação lenta.

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Distribuição liraglutida	20%	35%	40%	45%	50%	-
Não respondedores	52.235	92.323	106.488	120.858	135.424	507.327
Respondedores 1º ano	105.818	187.028	215.723	244.836	274.343	1.027.747
Respondedores 2º ano	0	105.818	187.028	215.723	244.836	753.404
Total	158.052	385.168	509.238	581.417	654.603	2.288.479

A população-alvo em tratamento considerando uma distribuição de mercado com implementação mais rápida de liraglutida está apresentada na Tabela 38, a seguir.

Tabela 38. População-alvo em tratamento com liraglutida a cada ano. Cenário implementação rápida.

População	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Distribuição liraglutida	20%	37,50%	55%	72,50%	90%	-
Não respondedores	52.235	98.917	146.420	194.716	243.763	736.052
Respondedores 1º ano	105.818	200.387	296.619	394.458	493.818	1.491.099
Respondedores 2º ano	0	105.818	200.387	296.619	394.458	997.281
Total	158.052	405.122	643.427	885.793	1.132.039	3.224.432

No cenário base, o impacto orçamentário em 5 anos da incorporação de liraglutida 3mg foi estimado em R\$ 12.548.809.970,00 considerando a população geral (Tabela 39).

No cenário de implementação lenta, O impacto orçamentário acumulado em 5 anos para população total foi R\$ 10.328.233.353,00 (Tabela 40).

No cenário de implementação rápida, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$14.455.868.453,00 para população-alvo em geral (Tabela 41).

Tabela 39. Impacto orçamentário para liraglutida 3mg em 5 anos. Cenário Base.

População	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (R\$)
Não respondedores	77.364.743	136.738.761	197.147.928	238.670.673	280.806.792	930.728.897
Respondedores 1º ano	557.836.592	985.951.503	1.421.530.334	1.720.929.076	2.024.750.534	6.710.998.039
Respondedores 2º ano	0	584.124.179	1.032.413.650	1.488.518.773	1.802.026.433	4.907.083.035
Total	635.201.334	1.706.814.442	2.651.091.912	3.448.118.522	4.107.583.760	12.548.809.970

143

Tabela 40. Impacto orçamentário para liraglutida 3mg em 5 anos. Cenário de implementação lenta.

População	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (R\$)
Não respondedores	77.364.743	136.738.761	157.718.343	179.003.005	200.576.280	751.401.131
Respondedores 1º ano	557.836.592	985.951.503	1.137.224.267	1.290.696.807	1.446.250.382	5.417.959.550
Respondedores 2º ano	0	584.124.179	1.032.413.650	1.190.815.018	1.351.519.825	4.158.872.672
Total	635.201.334	1.706.814.442	2.327.356.259	2.660.514.830	2.998.346.487	10.328.233.353

Tabela 41. Impacto orçamentário para liraglutida 3mg em 5 anos. Cenário de implementação rápida.

População	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado
Não respondedores	77.364.743	146.505.815	216.862.721	288.393.730	361.037.304	1.090.164.313
Respondedores 1º ano	557.836.592	1.056.376.610	1.563.683.367	2.079.455.967	2.603.250.687	7.860.603.223
Respondedores 2º ano	0	584.124.179	1.106.157.482	1.637.370.650	2.177.448.607	5.505.100.917
Total	635.201.334	1.787.006.604	2.886.703.570	4.005.220.347	5.141.736.598	14.455.868.453

8.3. Considerações finais sobre a AIO

Na presente AIO para incorporação de liraglutida 3mg, considerando toda a população elegível, foi estimado um gasto incremental de aproximadamente R\$ 635 milhões no ano 1 a R\$ 4,11 bilhões no quinto ano para tratar um total de 2,8 milhões de pessoas com IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e risco de DCV ao longo de 5 anos no cenário base, com valor acumulado de R\$ 12,6 bilhões.

Nas análises de cenário com a modificação apenas da distribuição de mercado de liraglutida, foi estimado uma variação no impacto orçamentário de R\$ 10,3 bilhões no cenário de implementação lenta e R\$ 14,5 bilhões no cenário de implementação rápida para população adulta.

Um ponto importante a ser destacado é a premissa adotada de que os pacientes respondedores após três meses de tratamento com a dose de manutenção (regra de parada) permaneceriam em tratamento pelo tempo máximo de 2 anos, o que provavelmente subestimou o impacto orçamentário acumulado em 5 anos.

Versão preliminar

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram encontradas avaliações realizadas para a liraglutida para o tratamento da obesidade no *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (63,119,120), no *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (121) e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) (122,123), dentre outras agências (124-127).

National Institute for Health and Care Excellence – Inglaterra

A liraglutida foi recomendada pelo NICE em dezembro de 2020 como uma alternativa terapêutica para controlar a obesidade em associação com uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física em adultos, somente se (63):

- *apresentar índice de massa corporal (IMC) de $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (ou $\geq 32,5 \text{ kg/m}^2$ para membros de grupos étnicos minoritários conhecidos por estarem em risco equivalente das consequências da obesidade com um IMC mais baixo do que a população branca) e;*
- *ter hiperglicemia não diabética (definida como um nível de hemoglobina A1c de 42 a 47 mmol/mol [6,0% a 6,4%] ou um nível de glicose plasmática em jejum de 5,5 a 6,9 mmol/litro) e;*
- *ter alto risco de doença cardiovascular com base em fatores de risco como hipertensão e dislipidemia e;*
- *for prescrito em cuidados secundários por um serviço de controle de peso multidisciplinar especializado de nível 3 e;*
- *a empresa fornece de acordo com o acordo comercial apresentado (63).*

A recomendação favorável ao reembolso de liraglutida pelo NICE levou em consideração as seguintes questões (63).

O tratamento para sobrepeso e obesidade em adultos incluía apenas medidas de estilo de vida, medidas de estilo de vida associadas ao orlistat ou cirurgia bariátrica (63).

A apresentação de evidências da empresa se concentrou em pessoas com IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ com hiperglicemia não diabética e alto risco de doença cardiovascular, porque esse grupo de pessoas tinha alto risco de sofrer as consequências negativas da obesidade. Além disso, esse seria o subgrupo mais beneficiado com a utilização de liraglutida. A evidência clínica apresentada demonstrou que as pessoas perdem mais peso com liraglutida associada às medidas de estilo de vida do que apenas com medidas de estilo de vida. Além disso, a liraglutida também demonstrou retardar o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e a ocorrência de doenças cardiovasculares. Para esse subgrupo de pacientes, a liraglutida foi considerada custo-efetiva na perspectiva no NHS (63).

O Comitê responsável pela avaliação e os especialistas clínicos concluíram que o orlistat e a cirurgia bariátrica não seriam alternativas à liraglutida para a maioria das pessoas e que o comparador apropriado seria mudanças no estilo de vida sem a utilização de medicamentos (63).

A liraglutida (Liraglutida 3mg) apresentava um preço de tabela de £196,20 para 5 canetas pré-preenchidas de de 6 mg/ml com 3 ml (18 mg) cada (sem impostos, preço de setembro de

2020). Entretanto, a empresa ofereceu um acordo comercial para a incorporação do medicamento no NHS. Portanto, a liraglutida é adquirida com desconto por meio de um serviço de controle de peso de nível 3 para cuidados secundários. A proporção do desconto no acordo comercial é confidencial, sendo responsabilidade da empresa responsável pelo medicamento informar as organizações relevantes do NHS sobre os detalhes do desconto (63).

Essa recomendação de incorporação foi estendida para o NHS do País de Gales, substituindo recomendação prévia contrária ao uso pelo AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) (119).

Liraglutida não foi avaliada pelo NICE para a população com obesidade em idade entre 12 e 17 anos. Isso ocorre porque a empresa Novo Nordisk não realizou uma submissão de evidências para a avaliação. De acordo com o NICE, a Novo Nordisk considera que não há evidências suficientes para fornecer uma submissão para essa população (120).

Scottish Medicines Consortium (SMC) – Escócia

A liraglutida foi incorporada com restrição de uso pelo NHS da Escócia em abril de 2022 como uma alternativa terapêutica para controlar a obesidade em adultos com IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$ (obesidade classe II ou superior) associado a (121):

- *Hiperglicemia não diabética (pré-diabetes) com alto risco de diabetes tipo 2, definida como tendo:*
 - ✓ *Nível de glicose plasmática em jejum de 5,5 a 6,9mmol/L ou;*
 - ✓ *HbA1c de 6,0 a 6,4% (42 a 47mmol/mol) e*
- *Alto risco de doença cardiovascular (DCV):*
 - ✓ *Colesterol total > 5mmol/L, ou*
 - ✓ *Lipoproteína de alta densidade (HDL) <1,0mmol/L para homens e <1,3mmol/L para mulheres, ou*
 - ✓ *Pressão arterial sistólica (PAS) > 140 mmHg (121).*

Além disso, os pacientes devem ser tratados em um serviço especializado em controle de peso (121).

Um Esquema de Acesso ao Paciente (PAS) foi apresentado pela empresa e avaliado pelo Grupo de Avaliação do Esquema de Acesso ao Paciente (PASAG) como aceitável para implementação no NHS da Escócia. Sob o PAS, um desconto simples foi oferecido no preço de tabela do medicamento (121).

A SMC não publicou estimativas de impacto orçamentário do PAS devido a um acordo de confidencialidade comercial. Um modelo de impacto orçamentário foi fornecido confidencialmente aos conselhos de saúde do NHS para permitir que eles estimassem o orçamento previsto com o PAS (121).

Atualmente, liraglutida está sob avaliação para uso como adjuvante de uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física para controle de peso em pacientes adultos com Índice de Massa Corporal (IMC) inicial de (121):

- $\geq 30\text{kg/m}^2$ (obeso) ou

- $\geq 27\text{kg/m}^2$ a $< 30\text{kg/m}^2$ (excesso de peso) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, como disglícemia (pré-diabetes ou diabetes mellitus tipo 2), hipertensão, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono (121).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Canadá

A liraglutida foi avaliada pelo CADTH como adjuvante de uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física para controle de peso crônico em pacientes adultos com índice de massa corporal inicial de (122,123):

- 30 kg/m² ou mais (obesidade), ou
- 27 kg/m² ou mais (sobrepeso) na presença de pelo menos 1 comorbidade relacionada ao peso (por exemplo, hipertensão, diabetes tipo 2 ou dislipidemia) e que falharam em uma intervenção anterior de controle de peso (122,123).

Ressalta-se que a indicação para a qual a liraglutida foi avaliada pelo CADTH difere em relação as indicações aprovadas pelo NICE, SMC e em avaliação pela Conitec no Brasil, não sendo encontrado avaliação para a mesma população deste relatório (122,123).

O CADTH recomendou que Liraglutida 3mg não seja reembolsada por planos públicos de medicamentos para controle crônico de peso em pacientes adultos em setembro de 2021 (122,123).

O CADTH chegou a essa recomendação pelos seguintes motivos:

- Evidências de três estudos demonstraram que Liraglutida 3mg foi associado a reduções estatisticamente significativas no peso corporal em comparação com placebo após 56 semanas de tratamento.
- Entretanto, nenhuma conclusão pode ser tirada sobre os benefícios a longo prazo, particularmente para melhorias clinicamente significativas em comorbidades identificadas como prioridades pelos pacientes, como diabetes, apneia do sono, osteoartrite e complicações cardiovasculares.
- Além disso, os pacientes identificaram a necessidade de tratamentos que possam melhorar possíveis comorbidades relacionadas à obesidade, como diabetes, apneia do sono, osteoartrite e complicações cardiovasculares. Não está claro se a Liraglutida atende a essas necessidades (122,123).

Quanto a avaliação econômica, com base na população de solicitação de reembolso, no caso base CADTH, o ICER para liraglutida em comparação com o tratamento padrão foi de US\$ 196.876 por QALY. No entanto, isso pressupõe que os pacientes que não apresentam perda de peso com liraglutida apresentam melhores resultados do que os pacientes que não apresentam perda de peso apenas com dieta e exercícios. Em uma análise de cenário, o CADTH assumiu que os respondedores à liraglutida se saem tão bem quanto os respondedores ao placebo e vice-versa. Nesta análise de cenário, o ICER aumenta para US\$ 346.556 por QALY. Para alcançar a relação custo-efetividade em US\$ 50.000 por limite QALY, o preço da liraglutida precisaria ser reduzido em pelo menos 62% e talvez até 74% ao contabilizar os resultados para não

respondedores. Portanto, o verdadeiro nível de custo-efetividade depende de quão diferentes esperamos que os resultados sejam para pacientes que apresentam menos de 5% de perda de peso com liraglutida versus pacientes que apresentam menos de 5% de perda de peso apenas com dieta e exercícios (122,123).

O CADTH também observou que há uma incerteza significativa em relação a análise de impacto orçamentário, que pode chegar a US\$ 1,4 bilhão em 3 anos para a indicação completa da Health Canada e US\$ 1,2 bilhão na população de reembolso (122,123).

Outras agências

Em abril de 2020, liraglutida 3mg foi incluído temporariamente (até 31/03/2023) na lista de especialidades para o tratamento de pacientes com IMC ≥ 35 kg/m² ou com IMC ≥ 27 kg/m² e comorbidades adicionais relacionadas ao peso (pré-diabetes, DM2, HAS ou dislipidemia) na Suíça (124)

Em setembro de 2021, o HSE (*Health Service Executive*) *Drugs group* recomendou reembolso para liraglutida (Liraglutida 3mg[®]) como tratamento adjunto a dieta e exercício físico em pacientes com IMC ≥ 35 kg/m², pré-diabetes e alto risco de DCV na Irlanda (125). Na Finlândia, em julho de 2021, liraglutida (Liraglutida 3mg[®]) foi incorporada (autorização de reembolso básico – 40%) para a mesma indicação pretendida para o Brasil, com extensão para adolescentes (12-17 anos) com as mesmas características (IMC ≥ 35 kg/m²), pré-diabetes e HAS e/ou dislipidemia como comorbidades, com peso mínimo de 60kg, autorizada em julho de 2022 (126).

Na Holanda o *Zorginstituut Nederland* recomendou pela incorporação de liraglutida (Liraglutida 3mg[®]), com decisão em março de 2022, para o tratamento de pacientes com IMC ≥ 35 kg/m² que apresentam DCV, apneia obstrutiva do sono ou osteoartrite e em pacientes com IMC > 40 . A partir de julho de 2022, a prescrição foi restrita a pacientes que não atingiram perda de peso suficiente após um ano de participação em programa de dieta e exercício físico (127).

Não foi identificada nenhuma avaliação de liraglutida 3mg para o tratamento de obesidade pela agência PBAC (*The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) da Austrália, pela agência PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) da Nova Zelândia e pela Infarmed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P) de Portugal.

10. 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 de pacientes com obesidade e IMC acima de 35 kg/m², pré-diabéticos e alto risco de doença cardiovascular**. A busca foi realizada nos dias 5 e 6 de janeiro de 2023, utilizando-se as seguintes estratégias:

- I. ClinicalTrials: *Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Obesity | Phase 3, 4*
- II. Cortellis: *Current Development Status (Indication (Obesity) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **cinco** tecnologias potenciais para o tratamento da obesidade e IMC acima de 35 kg/m² (Quadro 10).

Quadro 10. Medicamentos potenciais para o tratamento da obesidade e IMC acima de 35 kg/m².

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para obesidade (IMC acima de 35 kg/m ²)
Benaglutide	GLP-1	Subcutânea	Fase 3 ^a	<u>Anvisa/EMA/FDA:</u> Sem registro
Exenatida	GLP-1	Subcutânea	Fase 3 ^a	<u>Anvisa/EMA/FDA:</u> Sem registro
Mazdutide	Agonista do receptor de glucagon; GLP-1; ligante de oxintomodulina	Subcutânea	Fase 3 ^a	<u>EMA/FDA/Anvisa:</u> Sem registro
Semaglutida	Agonista GLP-1	Subcutânea	Fase 4 ^{a, b}	Anvisa Registrado (2023) FDA Registrado (2021) EMA Registrado (2022)
		Oral	Fase 3	<u>Anvisa/EMA/FDA:</u> sem registro
Tirzepatida	Co-agonista peptídico de GIP e GLP-1	Subcutânea	Fase 3 ^{a, d}	<u>Anvisa/EMA/FDA:</u> sem registro

Fontes: Cortellis™ da *Clarivate Analytics*; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em janeiro de 2023.

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

^a Recrutando

^b Ainda não recrutando

^c Completo

^d Ativo, não recrutando

O **benaglutide** é um agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), que está sendo avaliado para o tratamento subcutâneo da obesidade. Dois estudos de **fase 3** foram iniciados em maio e dezembro de 2019 com esse medicamento ainda estão em andamento e tinham data estimada para término a partir de dezembro de 2021, porém ainda sem resultados disponíveis (128-129).

A **exenatida**, em formulação suspensão de micropartículas de liberação sustentada para uso subcutâneo uma vez por semana, está sendo estudada para ser utilizada no tratamento de obesidade. Essa formulação utiliza um polímero com tecnologia baseada em microesferas, sendo administrado por meio de um autoinjeter que não requer reconstituição. Um estudo de **fase 3** (NCT03671733), está avaliando a eficácia da exenatida em pacientes obesos recém-diagnosticados (IMC > 28 Kg/m²). O estudo foi finalizado em setembro de 2022, mas até a última atualização desta seção, não havia resultados publicados (128-129).

O **mazdutide** é um análogo peptídico de oxintomodulina de ação prolongada, que atua como um agonista duplo dos receptores GLP-1 e glucagon. Esse medicamento está sendo investigado para o tratamento de pacientes com sobrepeso ou obesos (IMC ≥ 28 kg/m², ou ≥ 24 kg/m² e comorbidades), por via subcutânea uma vez por semana. Um estudo de **fase 3**

(NCT05607680 - GLORY-1), iniciado em novembro de 2022, está avaliando a eficácia e segurança do mazdutide nessa população e tem com previsão de término para abril de 2024 (128-129).

A **semaglutida** é um agonista do receptor do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1) que está **registrado nas agências pesquisadas** para controle crônico de peso em adultos com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) ou sobrepeso (IMC entre 27 kg/m² e 30 kg/m², mais alguma comorbidade), para utilização por **via subcutânea** semanalmente (128-132). Foram identificados estudos de fase 3 pela via oral de comprimidos de 3, 7 e 14 mg de semaglutida para o tratamento da obesidade. Também está em **fase 3** de pesquisa clínica, a semaglutida em **comprimidos de 50 mg** para uso oral uma vez ao dia, para o tratamento da obesidade. Dois estudos de **fase 3** (NCT05035095 - OASIS 1; NCT05132088 - OASIS 2) com essa nova forma farmacêutica ainda estão em andamento e a previsão de término é para maio e agosto de 2023, ambos sem resultados preliminares disponíveis (128-129). O **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** está avaliando a semaglutida por via subcutânea e oral para a população em análise, mas até a última atualização desta seção não havia emitido nenhuma conclusão ou recomendação (133).

A **tirzepatida** é um co-agonista peptídico de polipeptídeo inibidor gástrico (GIP) e peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), com formulação peguilada de uso subcutâneo para uso semanal, que está em desenvolvimento para obesidade com ou sem diabetes melito tipo 2 (DM2). A tirzepatida foi a tecnologia identificada que apresentou um maior número de estudos de **fase 3** em andamento. Os resultados preliminares do estudo SURMOUNT-1 (NCT04184622), que está avaliando a eficácia e segurança do tirzepatida em pacientes portadores de obesidade, demonstraram que em 72 semanas os participantes que receberam o medicamento alcançaram uma perda de peso de até 22,5% (24 kg de seu peso corporal) em comparação com placebo. O perfil de segurança e tolerabilidade da tirzepatida foi semelhante a outras terapias baseadas em incretinas aprovadas para o tratamento da obesidade, ocorrendo com mais frequência eventos adversos relacionados ao trato gastrointestinal e geralmente de gravidade leve a moderada, ocorrendo durante o período de escalonamento da dose (1, 2). Tais resultados revelaram um bom perfil de eficácia e segurança para a tirzepatida no tratamento da obesidade (129-130). O **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** está avaliando a tirzepatida para controle de sobrepeso e obesidade. Contudo, até a última atualização desta seção, não havia emitido uma recomendação (133).

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse relatório foram apresentadas as evidências clínicas e econômicas para o embasamento de pedido de incorporação de liraglutida 3mg em comparação com placebo, ambos associados ao tratamento convencional com dieta e exercícios físicos, para pacientes com obesidade e IMC maior ou igual a 35kg/m², pré-diabetes e de alto risco de DCV no SUS. Com base nas evidências do estudo SCALE Obesidade e pré-diabetes, complementadas por análise de subgrupo específica para população-alvo da submissão, liraglutida 3mg demonstrou benefício significativo em 1 e 3 anos na redução de peso corporal, redução de IMC, melhora no controle glicêmico e prevenção de DM2, bem como melhora em variáveis cardiometabólicas como PAS, colesterol total, LDL e aumento de HDL, e melhora na QVRS, com algumas preocupações quanto ao risco de viés para os desfechos co-primários e eventos adversos avaliado pela ROB 2.0. A certeza da evidência foi considerada moderada para desfechos de eficácia e baixa para eventos adversos graves decorrente de evidência indireta (para todos os desfechos) e de imprecisão (para os desfechos de segurança).

Para estimar as consequências clínicas e econômicas em longo prazo, um modelo de Markov desenvolvido internacionalmente foi adaptado para o contexto nacional. O resultado do modelo apontou benefício clínico incremental de 0,050 AVAQ e 0,021 AVG em um horizonte temporal de 40 anos, a um custo incremental de R\$ 5.959, resultando em uma RCEI de R\$ 119.799,00/AVAQ e R\$ 288.215,00/AVG. Múltiplas análises de cenário e análise de sensibilidade determinística e probabilística foram conduzidas, demonstrando em todos os cenários um benefício clínico adicional acompanhado de custo incremental, inclusive quando utilizados os dados de eficácia da população total do estudo SCALE Obesidade e pré-diabetes. Ao preço proposto, liraglutida não é custo-efetiva na perspectiva do SUS, considerando uma disponibilidade a pagar de R\$ 40.000,00 por AVAQ, o que equivale a 1 PIB *per capita* corrente.

O impacto orçamentário foi estimado em R\$ 12,6 bilhões em 5 anos, podendo chegar a R\$ 14,5 bilhões em um cenário de rápida implementação da tecnologia no SUS. Por fim, pondera-se que esse impacto pode estar subestimado, uma vez que foi assumido que o paciente permaneceria em tratamento com liraglutida 3 mg por no máximo dois anos.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Para este tema foi aberta a Chamada Pública nº 42 de 2022 no período de 16/12/2022 a 06/01/2023 e 143 pessoas se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos por sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos.

O participante informou que a experiência com o medicamento ocorreu durante o período entre seis e sete meses há aproximadamente três anos. O tratamento com liraglutida foi prescrito por endocrinologista responsável uma vez que o paciente apresentava obesidade e pré-diabetes. Informou que, até aquele momento, o tratamento comumente recomendado para sua condição de saúde baseava-se em adotar uma alimentação adequada e um estilo de vida mais saudável. No entanto, o participante nunca conseguiu perder peso por essas vias. Já no início do uso da liraglutida, percebeu benefícios em relação ao alcance da saciedade, o que diminuiu a sua compulsão alimentar. Assim, passou a diferenciar com mais facilidade as situações em que sentia fome daquelas em que sentia apenas vontade de comer ou comia por hábito.

Relatou que teve eventos adversos com o uso do medicamento, como azia e digestão acelerada, que causavam dores na barriga. Com o acompanhamento médico, fez algumas adaptações ao tratamento, como alterar o horário das refeições e da aplicação do medicamento. Considerou que perdeu peso em um tempo consideravelmente rápido, especialmente por se sentir saciado mais rapidamente e por tempo prolongado depois de realizar as refeições. Atribuiu a perda de peso à adoção de uma dieta saudável associada ao uso da liraglutida, tendo em vista que não conseguiu introduzir uma rotina de exercícios físicos.

Precisou interromper o tratamento em decorrência do alto custo do medicamento. Após a interrupção, voltou a ganhar peso novamente. Ainda assim, acredita que obteve muitos benefícios comparado às outras vezes em que tentou tratar a obesidade. Reagiu ao resultado de forma animadora, pois possuía uma perspectiva individualizada do tratamento em que atribuía a condição de saúde às próprias escolhas individuais de alimentação e prática de exercícios físicos. Com efeito, acredita que após o tratamento medicamentoso passou a ter mais consciência do próprio corpo e da sua compulsão alimentar.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 117ª Reunião Ordinária, realizada no dia 29 de março de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de liraglutida 3mg para tratamento de pacientes com obesidade e IMC acima de 35kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular no SUS.

Para a recomendação, o comitê considerou que a tecnologia utilizada de forma isolada não é efetiva para o controle da obesidade como problema de saúde pública e que ela deveria estar associada a medidas de modificação no estilo de vida, tais como dieta hipocalórica, prática de exercícios físicos, tratamento psicológico, dentre outras. Somado a isso, o plenário considerou a necessidade de uma rede ou programa especializado para o acompanhamento dos pacientes, em conformidade com o observado nas recomendações de outras agências de ATS; assim como as possíveis dificuldades para esse acompanhamento no âmbito do SUS; a não custo-efetividade da tecnologia; seu elevado impacto orçamentário e a incerteza quanto a relevância clínica do desfecho de redução de 5% no peso corporal.

Versão preliminar

14. REFERÊNCIAS

1. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. [Updated 2018 Apr 12]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>
2. Blüher, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 15, 288–298 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
3. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 6;12:706978. doi: 10.3389/fendo.2021.706978. PMID: 34552557; PMCID: PMC8450866.
4. ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 4.ed. 186 pág. - São Paulo, SP. Disponível em: <https://abeso.org.br/wpcontent/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: 01 fev 2023. 2016.
5. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004 Jan 10;363(9403):157-63. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15268-3. Erratum in: *Lancet*. 2004 Mar 13;363(9412):902. PMID: 14726171.
6. Diels S, Vanden Berghe W, Van Hul W. Insights into the multifactorial causation of obesity by integrated genetic and epigenetic analysis. *Obes Rev*. 2020 Jul;21(7):e13019. doi: 10.1111/obr.13019.
7. Loos, R.J.F., Yeo, G.S.H. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet* 23, 120–133 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00414-z>
8. Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(1):9-21.
9. Redinger RN. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2007;3(11):856-63.
10. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab*. 2022 Mar;57:101351. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101351.
11. WHO. World Health Organization. Obesity and overweight. 2018.
12. Felisbino-Mendes, M.S., Cousin, E., Malta, D.C. et al. The burden of non-communicable diseases attributable to high BMI in Brazil, 1990–2017: findings from the Global Burden of Disease Study. *Popul Health Metrics* 18 (Suppl 1), 18 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12963-020-00219-y>
13. Dai H, Alsalhe TA, Chalhaf N, Riccò M, Bragazzi NL, Wu J. The global burden of disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990-2017: An analysis of the Global Burden of Disease Study. *PLoS Med*. 2020 Jul 28;17(7):e1003198. doi: 10.1371/journal.pmed.1003198.
14. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa nacional de saúde: 2019: atenção primária à saúde e informações antropométricas: Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento, [Ministério da Saúde] - Rio de Janeiro: IBGE, 2020. 85p.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2021 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 128. : il. ISBN 978-65-5993-195-8.*

16. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Agência de Notícias. PNS 2019: Quem mais utiliza o SUS avaliou mais positivamente a qualidade dos serviços de Atenção Primária à Saúde. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/29203-pns-2019-quem-mais-utiliza-o-sus-avaliou-mais-positivamente-a-qualidade-dos-servicos-de-atencao-primaria-a-saude>.
17. Kudel I, Alves JS, de Menezes Goncalves T, Kull K, Nørtoft E. The association between body mass index and health and economic outcomes in Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:20.
18. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24. 62.
19. Mendes AA, Ieker ASD, Castro TFd, Avelar A, NARDO N. Multidisciplinary programs for obesity treatment in Brazil: A systematic review. *Revista de Nutrição*. 2016;29:867-84.
20. Brauer P, Gorber SC, Shaw E, Singh H, Bell N, Shane ARE, et al. Recommendations for prevention of weight gain and use of behavioural and pharmacologic interventions to manage overweight and obesity in adults in primary care. *Cmaj*. 2015;187(3):184-95.
21. Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. *Cmaj*. 2007;176(8):S1-13.
22. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
23. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract*. 2016;22 Suppl 3:1-203.
24. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas. Medicamentos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
25. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 53, de 11 de novembro de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Sobrepeso e Obesidade em adultos. Brasília, DF: MS, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20201113_pcdt_sobrepeso_e_obesidade_em_adultos_29_10_2020_final.pdf
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Manual de atenção às pessoas com sobrepeso e obesidade no âmbito da Atenção Primária à Saúde (APS) do Sistema Único de Saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 55 p.: il. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_atencao_pessoas_sobrepeso_obesidade.pdf. ISBN 978-65-5993-282-5
27. BRASIL. Portaria de Consolidação no 3, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as redes do Sistema Único de Saúde. Anexo IV - Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças, Anexo 1 – Diretrizes gerais para o tratamento cirúrgico da obesidade. [Internet]. 2017. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0003_03_10_2017.html
28. Machado AM, Guimarães NS, Bocardi VB, da Silva TPR, Carmo ASD, Menezes MC, Duarte CK. Understanding weight regain after a nutritional weight loss intervention: Systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2022 Jun;49:138-153. doi: 10.1016/j.clnesp.2022.03.020.
29. Velapati SR, Shah M, Kuchkuntla AR, Abu-Dayyeh B, Grothe K, Hurt RT, Mundi MS. Weight Regain After Bariatric Surgery: Prevalence, Etiology, and Treatment. *Curr Nutr Rep*. 2018 Dec;7(4):329-334. doi: 10.1007/s13668-018-0243-0.

30. Athanasiadis DI, Martin A, Kapsampelis P, Monfared S, Stefanidis D. Factors associated with weight regain post-bariatric surgery: a systematic review. *Surg Endosc.* 2021 Aug;35(8):4069-4084. doi: 10.1007/s00464-021-08329-w.
31. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Bulário. Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA. Liraglutida 3mg. Sistema de aplicação 3 ml. Solução injetável de liraglutida 6,0 mg/mL. Bula Profissional de Saúde (CCDS v 10.0 + EU-PI 13/09/2021, v.1). 2023. Disponível em: [https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Liraglutida 3mg](https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Liraglutida%203mg). Acesso em: 03 fev 2023.
32. Onge ESt, Miller SA, Motycka C. Liraglutide 3mg as a Treatment for Obesity. *Food and Nutrition Sciences.* 2016;07(04):227–35.
33. Deacon CF. Potential of liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):199-211. doi: 10.2147/vhrm.s4039.
34. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Consultas. Medicamentos. Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA. Liraglutida 3mg. 2023. Disponível em: [https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351358815201494/?nomeProduto=Liraglutida 3mg](https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351358815201494/?nomeProduto=Liraglutida%203mg). Acesso em: 03 fev 2023.
35. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Liraglutida 3mg. Approval Date(s) and History, Letters, Labels, Reviews for NDA 206321. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Acesso em: 06 fev 2023.
36. European Medicines Agency. Medicines. Liraglutida 3mg. European public assessment report (EPAR). Disponível: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Liraglutida 3mg](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Liraglutida%203mg). Acesso em: 03 fev 2023.
37. Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA. Liraglutida 3mg. 2022. Documento principal. Evidências científicas, estudo de avaliação econômica e análise de impacto orçamentário na perspectiva do SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS). Liraglutida 3mg para o tratamento de pacientes com obesidade e imc acima de 35kg/m², pré-diabetes e alto risco de doença cardiovascular no SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS).
38. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *International journal of obesity (2005).* 2016;40(8):1310-9.
39. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(1):11-22.
40. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, Thomsen AB, Jacobsen PB, Marso SP. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: a post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2018;20(3):734-9.
41. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *International journal of obesity (2005).* 2013;37(11):1443-51.
42. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *The Lancet.* 2017;389(10077):1399-409.
43. Kolotkin RL, Fujioka K, Wolden ML, Brett JH, Bjorner JB. Improvements in health-related quality of life with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in weight management. *Clinical obesity.* 2016;6(4):233-42.
44. Kolotkin RL, Gabriel Smolarz B, Meincke HH, Fujioka K. Improvements in health-related quality of life over 3 years with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in participants with overweight or obesity. *Clinical obesity.* 2018;8(1):1-10.

45. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. Acesso em: 22 jan 2023.
46. Madsbad S, Lieberman G, Skjoth TV, Lilleore SK, De Fronzo RA. Comparable efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg for weight management across baseline BMI subgroups: results from the SCALE obesity and prediabetes trial. *Diabetologia*. 2016;59(1):S40-S1.
47. Blüher M, Greenway F, Le Rouge CW, McGowan B, Pi-Sunyer X, Cancino AP, et al. 3-year efficacy and safety for liraglutide 3.0 mg in adults with obesity/overweight, prediabetes and baseline BMI < 35 vs. ≥35 kg/m² in the SCALE Obesity and Prediabetes, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologie und stoffwechsel*. 2017;12.
48. Le Roux CW, Aroda V, Hemmingsson J, Cancino AP, Christensen R, Pi-Sunyer X. Comparison of Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals with BMI above and below 35 kg/m²: a Post-hoc Analysis. *Obesity facts*. 2017;10(6):531-44.
49. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.
50. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2004;328(7454):1490.
51. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;372:n71.
52. ClinicalTrials.gov. Effect of Liraglutide on Body Weight in Non-diabetic Obese Subjects or Overweight Subjects with Co-morbidities: SCALE™ - Obesity and Pre-diabetes. 2018. NCT01272219. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272219?cond=NCT01272219&draw=2&rank=1>. Acesso em 08 fev 2023
53. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-S9.
54. Lachin JM. Fallacies of last observation carried forward analyses. *Clin Trials*. 2016 Apr;13(2):161-8. doi: 10.1177/1740774515602688.
55. Molnar FJ, Hutton B, Fergusson D. Does analysis using "last observation carried forward" introduce bias in dementia research? *CMAJ*. 2008 Oct 7;179(8):751-3. doi: 10.1503/cmaj.080820.
56. Kenward MG, Molenberghs G. Last observation carried forward: a crystal ball? *J Biopharm Stat*. 2009 Sep;19(5):872-88. doi: 10.1080/10543400903105406.
57. Oddens BJ, Agaku IT, Snyder ES, Malbecq W, Wang WW, Kaplan KM, Koch GG, Rockhold FW. Exploratory analyses of clinical trial data used for health technology assessments: a retrospective evaluation. *BMJ Open*. 2022 Jul 29;12(7):e058146. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058146.
58. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 72 p. : il. ISBN 978-85-334-2186-8
59. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook.
60. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490. doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
61. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Glasziou P, Jaeschke R, Akl EA, Norris S, Vist G, Dahm P, Shukla VK, Higgins J, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE

- guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011 Dec;64(12):1294-302. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017.
62. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p. : il. ISBN 978-85-334-2182-0.
63. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Liraglutide for managing overweight and obesity [ID740]. Committee Papers. Published: 09 December 2020. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta664/evidence/appraisal-consultationcommittee-papers-pdf-8952596893>.
64. de Francesco M, Lopes S, Meincke HH, Vega G, Lean M, Lamotte M. PSY104 - CORE OBESITY MODEL TO ASSESS THE COST-EFFECTIVENESS OF WEIGHT MANAGEMENT INTERVENTIONS. *Value in Health.* 2018;21:S454.
65. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
66. Haase CL, Eriksen KT, Lopes S, Satyrganova A, Schneck V, McEwan P. Body mass index and risk of obesity-related conditions in a cohort of 2.9 million people: Evidence from a UK primary care database. *Obes Sci Pract.* 2021;7(2):137-47.
67. Holmes M. Literature review for evidence to populate the Novo obesity model - Final Report. . University of Sheffield 2017.
68. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas. Sociais. População. Tábuas Completas de Mortalidade. BRASIL: Tábua Completa de Mortalidade - Ambos os Sexos - 2021. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>. Acesso em: 22 fev 2023.
69. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *Bmj.* 2017;357:j2099.
70. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53.
71. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2016;355:i5953.
72. Ara R, Blake L, Gray L, Hernández M, Crowther M, Dunkley A, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. *Health Technol Assess.* 2012;16(5):iii-xiv, 1-195.
73. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.
74. Miras AD, Kamocka A, Patel D, Dexter S, Finlay I, Hopkins JC, et al. Obesity surgery makes patients healthier and more functional: real world results from the United Kingdom National Bariatric Surgery Registry. *Surgery for Obesity and Related Diseases.* 2018;14(7):1033-40.
75. Demssie YN, Jawaheer J, Farook S, New JP, Syed AA. Metabolic outcomes 1 year after gastric bypass surgery in obese people with type 2 diabetes. *Med Princ Pract.* 2012;21(2):125-8.
76. Alam M, Bhandari S, Matthews JH, McNulty D, Pagano D, Small P, et al. Mortality related to primary bariatric surgery in England. *BJS open.* 2017;1(4):122-7.
77. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Assistência à Saúde. Produção Hospitalar (SIH/SUS). Sistema de Informações Hospitalares - SIH. 2019. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/producao-hospitalar-sih-sus/>.

78. Gulliford MC, Charlton J, Prevost T, Booth H, Fildes A, Ashworth M, et al. Costs and outcomes of increasing access to bariatric surgery: cohort study and cost-effectiveness analysis using electronic health records. *Value in Health*. 2017;20(1):85-92.
79. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of QDiabetes-2018 risk prediction algorithm to estimate future risk of type 2 diabetes: cohort study. *Bmj*. 2017;359:j5019.
80. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(8):893-900.
81. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J*. 2000;139(2 Pt 1):272-81.
82. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(3):312-8. 153.
83. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*. 2013;56(9):1925-33.
84. Singh JA, Jensen MR, Harmsen WS, Gabriel SE, Lewallen DG. Cardiac and thromboembolic complications and mortality in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2082-8.
85. Wendelboe AM, Hegmann KT, Biggs JJ, Cox CM, Portmann AJ, Gildea JH, et al. Relationships between body mass indices and surgical replacements of knee and hip joints. *Am J Prev Med*. 2003;25(4):290-5.
86. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
87. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck A, et al. Body mass and colorectal cancer risk in the NIH-AARP cohort. *Am J Epidemiol*. 2007;166(1):36-45.
88. Schlesinger S, Lieb W, Koch M, Fedirko V, Dahm CC, Pischon T, et al. Body weight gain and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev*. 2015;16(7):607-19.
89. Brasil. Ministério do Trabalho e Previdência. Atuária. Brasil: Tábua de Mortalidade IBGE 2020 - Extrapolada para as idades acima de 80 anos - Homens e Mulheres. Disponível em: https://www.gov.br/trabalho-e-previdencia/pt-br/assuntos/previdencia-no-servico-publico/atuarial/arquivos/2021/tabuas_de_mortalidade_ibge_2020_extrapoladas-mps-1312021.xlsx.
90. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Estatísticas vitais. Mortalidade - desde 1996 pela CID-10. Sistema de Informações sobre Mortalidade SIM. 2019. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/mortalidade-desde-1996-pela-cid-10>.
91. Santos IS, Goulart AC, Brandão RM, Santos RC, Bittencourt MS, Sitnik D, et al. One-year Mortality after an Acute Coronary Event and its Clinical Predictors: The ERICO Study. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(1):53-64.
92. Johansson S, Rosengren A, Young K, Jennings E. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):53.
93. Minelli C, Cabral NL, Ujikawa LT, Borsetti Neto FA, Langhi Chiozzini EM, Dos Reis GC, et al. Trends in the Incidence and Mortality of Stroke in Matão, Brazil: The Matão Preventing Stroke (MAPS) Study. *Neuroepidemiology*. 2020;54(1):75-82.
94. Brammås A, Jakobsson S, Ulvenstam A, Moee T. Mortality after ischemic stroke in patients with acute myocardial infarction: predictors and trends over time in Sweden. *Stroke*. 2013;44(11):3050-5.

95. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75.
96. Candido EC, Veiga Junior NN, Minari MP, Toledo MCS, Yela DA, Teixeira JC. Malignant Uterine Neoplasms Attended at a Brazilian Regional Hospital: 16-years Profile and Time Elapsed for Diagnosis and Treatment. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(2):137-44.
97. Søltoft F, Hammer M, Kragh N. The association of body mass index and health-related quality of life in the general population: data from the 2003 Health Survey of England. *Qual Life Res*. 2009;18(10):1293-9.
98. Campbell J, McGarry LA, Shikora SA, Hale BC, Lee JT, Weinstein MC. Cost-effectiveness of laparoscopic gastric banding and bypass for morbid obesity. *Am J Manag Care*. 2010;16(7):e174-87.
99. Ascef BdO, Haddad JPA, Álvares J, Guerra AA, Costa EA, Acurcio FdA, et al. Qualidade de vida relacionada à saúde dos usuários da atenção primária no Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2017;51.
100. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31(6):800-4.
101. Gough SC, Kragh N, Ploug UJ, Hammer M. Impact of obesity and type 2 diabetes on healthrelated quality of life in the general population in England. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2009;2:17984.
102. Brasil. Banco Central do Brasil. Calculadora do cidadão. Correção de Valores. Índices de preços. Disponível em: <https://www3.bcb.gov.br/CALCIDADAOPUBLICO/corrigirPorIndice.do?method=corrigirPorIndice>.
103. Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Secretaria Executiva. LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - Resolução CM-CMED nº 7, de 1º/06/2022. Publicada em 11/07/2022. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/xls_conformidade_site_20220711_153121112.xls/@@download/file/xls_conformidade_site_20220711_153121112.xls.
104. Brasil. Ministério da Saúde - MS. Departamento de Informática do SUS - DATASUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP. 2022. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
105. Emmerick ICM, Campos MR, da Silva RM, Chaves LA, Bertoldi AD, Ross-Degnan D, et al. Hypertension and diabetes treatment affordability and government expenditures following changes in patient cost sharing in the "Farmácia popular" program in Brazil: an interrupted time series study. *BMC Public Health*. 2020;20(1):24.
106. Borisenko O, Lukyanov V, Ahmed AR. Cost-utility analysis of bariatric surgery. *Br J Surg*. 2018;105(10):1328-37.
107. Brasil. Ministério de Saúde. Gabinete do Ministro, Portaria de Consolidação no 3, de 28 de setembro de 2017. ANEXO 3 do Anexo IV - Diretrizes gerais para o tratamento cirúrgico da obesidade e acompanhamento pré e pós cirurgia. 2017. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/MatrizesConsolidacao/comum/37460.html>.
108. Rosa MQM, Rosa RDS, Correia MG, Araujo DV, Bahia LR, Toscano CM. Disease and Economic Burden of Hospitalizations Attributable to Diabetes Mellitus and Its Complications: A Nationwide Study in Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(2).
109. Brasil. Ministério da Saúde - MS. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. Brasília - DF. 2020.

110. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Assistência à Saúde. Produção Ambulatorial (SIA/SUS). Sistema de Informação Ambulatorial - SIA. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/producao-ambulatorial-sia-sus/>.
111. Lana AP. Análise dos custos diretos da assistência oncológica no Sistema Único de Saúde [manuscrito]. / Agner Pereira Lana. - - Belo Horizonte: 2018. 106f. Orientador: Mariângela Leal Cherchiglia. Coorientador: Julian Perelman. Área de concentração: Saúde Pública. Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
112. Trueman P, Lowson K, Bending M, Ganderton M, Chaplin S, Wright D, et al. Bowel Cancer Services: Costs and Benefits. Summary Report to the Department of Health. England and Wales: York Health Economics Consortium. 2007.
113. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2012. 76 p. : il. – (Série A: Normas e manuais técnicos). ISBN 978-85-334-1945-2.
114. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População. Tabelas - 2018. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>.
115. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa nacional de saúde : 2019 : percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal : Brasil e grandes regiões / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento, [Ministério da Saúde] - Rio de Janeiro : IBGE, 2020. 85p.
116. Brasil. Fundação Oswaldo Cruz. Plataforma de Ciência de Dados aplicada à Saúde. Cálculo dos Indicadores – Módulo W 2019 – Antropometria. Notebook para criação de tabela de indicadores da PNS - módulo W 2019 Antropometria. Disponível em: <https://www.pns.icict.fiocruz.br/calculo-dos-indicadores-modulo-w-2019-antropometria/>.
117. Malta DC, Duncan BB, Schmidt MI, Machado Í E, Silva AGD, Bernal RTI, et al. Prevalence of diabetes mellitus as determined by glycated hemoglobin in the Brazilian adult population, National Health Survey. Rev Bras Epidemiol. 2019;22Suppl 02(Suppl 02):E190006.Supl.2.
118. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População. Tabelas - 2018. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>.
119. AWMSG. All Wales Medicines Strategy Group. AWMSG Advice superseded by NICE Guidance (TA664). NICE guidance Issued December 2020. Liraglutide 3mg subcutaneous injection. Disponível em: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/liraglutide-Liraglutida 3mg/>.
120. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance. Liraglutide for managing obesity in people aged 12 to 17 years (terminated appraisal) (TA749). Committee Papers. Published: 1 December 2021 Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta749
121. SMC. Scottish Medicines Consortium. SMC2455. liraglutide 6mg/mL solution for injection in pre-filled pen 3mg. Novo Nordisk Limited. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6863/liraglutide-Liraglutida 3mg-resubmission-final-april-2022-for-website.pdf>.
122. CADTH. Canada's Drug and Health Technology Agency. CADTH Reimbursement Recommendation. Liraglutida (Liraglutida 3mg). . Canadian Journal of Health Technologies; 2021. p. 14. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0668%20Liraglutida 3mg%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20KT_BF_KT-pw.pdf.

123. CADTH Reimbursement Review Liraglutide (Liraglutida 3mg). Canadian Journal of Health Technologies. December 2021. Volume 1. Issue 12. Disponível em:
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0668%20Liraglutida 3mg-combined-report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0668%20Liraglutida%203mg-combined-report.pdf)
124. BAG. Bundesamt für Gesundheit (Federal Office of Public Health). BAG assessments of medicinal products on the specialty list. Recordings and limitation changes as of April 1, 2020. (20574) LIRAGLUTIDA 3MG, Novo Nordisk Pharma AG. Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2020. [Internet] Disponível em:
[https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/arzneimittel/beurteilungen-bag-von-arzneimitteln-der-spezialitaetenliste/beurteilungen-01-03-2022/Liraglutida 3mg-neuaufnahme-01-04-2020.pdf.download.pdf/Liraglutida 3mg-neuaufnahme-01-04-2020.pdf](https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/arzneimittel/beurteilungen-bag-von-arzneimitteln-der-spezialitaetenliste/beurteilungen-01-03-2022/Liraglutida%203mg-neuaufnahme-01-04-2020.pdf.download.pdf/Liraglutida%203mg-neuaufnahme-01-04-2020.pdf).
125. HSE. Health Service Executive Drugs Group - September 2021 Minutes. Meeting 2021.07: Tuesday 14th September 2021, 14.00 - 16.00. Via Videoconference. Medicines for consideration: iv. 21018 Liraglutide for obesity. [Internet] Disponível em: <https://www.hse.ie/eng/about/who/cpu/drugs-group-minutes/hse-drugs-group-minutes-september-2021.pdf>.
126. Kela. Co-workers. Medicines and medical reimbursements. Compensation rights. Basic compensation for a limitely reimbursed medicine. 3051 Liraglutide (obesity) (E66) [Internet]. Disponível em:
<https://www.kela.fi/laake3051>.
127. HIN. Zorginstituut Nederland. Publications. GVS advice liraglutide 3mg for the treatment of a certain group of patients with (severe) overweight. [Internet] Disponível em:
[https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/02/24/gvs-advies-liraglutide-Liraglutida 3mg](https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/02/24/gvs-advies-liraglutide-Liraglutida%203mg).
128. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em janeiro de 2023. Disponível em:
<https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
129. Página Inicial do ClínicaTrials.gov [Internet]. Acessado em janeiro de 2023. Disponível em:
<https://clinicaltrials.gov/>.
130. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em janeiro de 2023. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
131. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em janeiro de 2023. Disponível em: www.fda.gov.
132. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em janeiro de 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
133. Página inicial do NICE – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em novembro de 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>.

15. APÊNDICES

APÊNDICE 1. Estratégias de buscas estruturadas pelo parecerista (realizada em 18 de janeiro de 2023).

Índice	Estratégia	Resultado
PubMed		
#1	(((((Obesity[MeSH Terms]) OR (Obesity[Title/Abstract])) OR (obeses[Title/Abstract])) OR (obese[Title/Abstract])) OR (obesities[Title/Abstract]))	423.016
#2	(((((Prediabetic State[MeSH Terms]) OR (Prediabetic State[Title/Abstract])) OR (Prediabetic[Title/Abstract])) OR (Prediabetic States[Title/Abstract])) OR (State, Prediabetic[Title/Abstract])) OR (States, Prediabetic[Title/Abstract])) OR (Prediabetes[Title/Abstract]))	15.541
#3	((Liraglutide[MeSH Terms]) OR (Liraglutide[Title/Abstract])) OR (Liraglutida 3mg[Title/Abstract]))	3.884
#4	#1 AND #2 AND #3	69
Embase		
#1	'obesity'/exp OR 'obesity':ti,ab OR 'obese':ti,ab OR 'obeses':ti,ab OR 'obesities':ti,ab	744.424
#2	'impaired glucose tolerance'/exp OR 'impaired glucose tolerance':ti,ab OR 'prediabetes':ti,ab OR 'prediabetic state':ti,ab OR 'prediabetic':ti,ab	48.826
#3	'liraglutide'/exp OR 'liraglutide':ti,ab OR 'Liraglutida 3mg':ti,ab	11.912
#4	#1 AND #2 AND #3	387
CENTRAL		
#1	MeSH descriptor: [Obesity] explode all trees	16.226
#2	"obesity" OR "obese" OR "obeses" OR "obesities"	54.628
#3	MeSH descriptor: [Prediabetic State] explode all trees	1.319
#4	"Prediabetic state" OR "Prediabetic" OR "Prediabetic states" OR "State, Prediabetic" OR "States, Prediabetic" OR "Prediabetes"	3.456
#5	MeSH descriptor: [Liraglutide] explode all trees	817
#6	"Liraglutide" OR "Liraglutida 3mg"	2333
#7	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND (#5 OR #6)	132
#8	#7 em "Trials"	129
Total Geral		585
	Duplicatas removidas	204
	Para seleção	381

Observação: a diferença entre o número de estudos encontrados pelo demandante e pelo parecerista se refere principalmente a construção da estratégia de busca. O parecerista utilizou o termo pré-diabetes nas buscas, enquanto o demandante não utilizou. Além disso, o parecerista não restringiu a busca por tipo de estudo, enquanto o demandante restringiu o tipo de estudo para "ensaios clínicos randomizados".

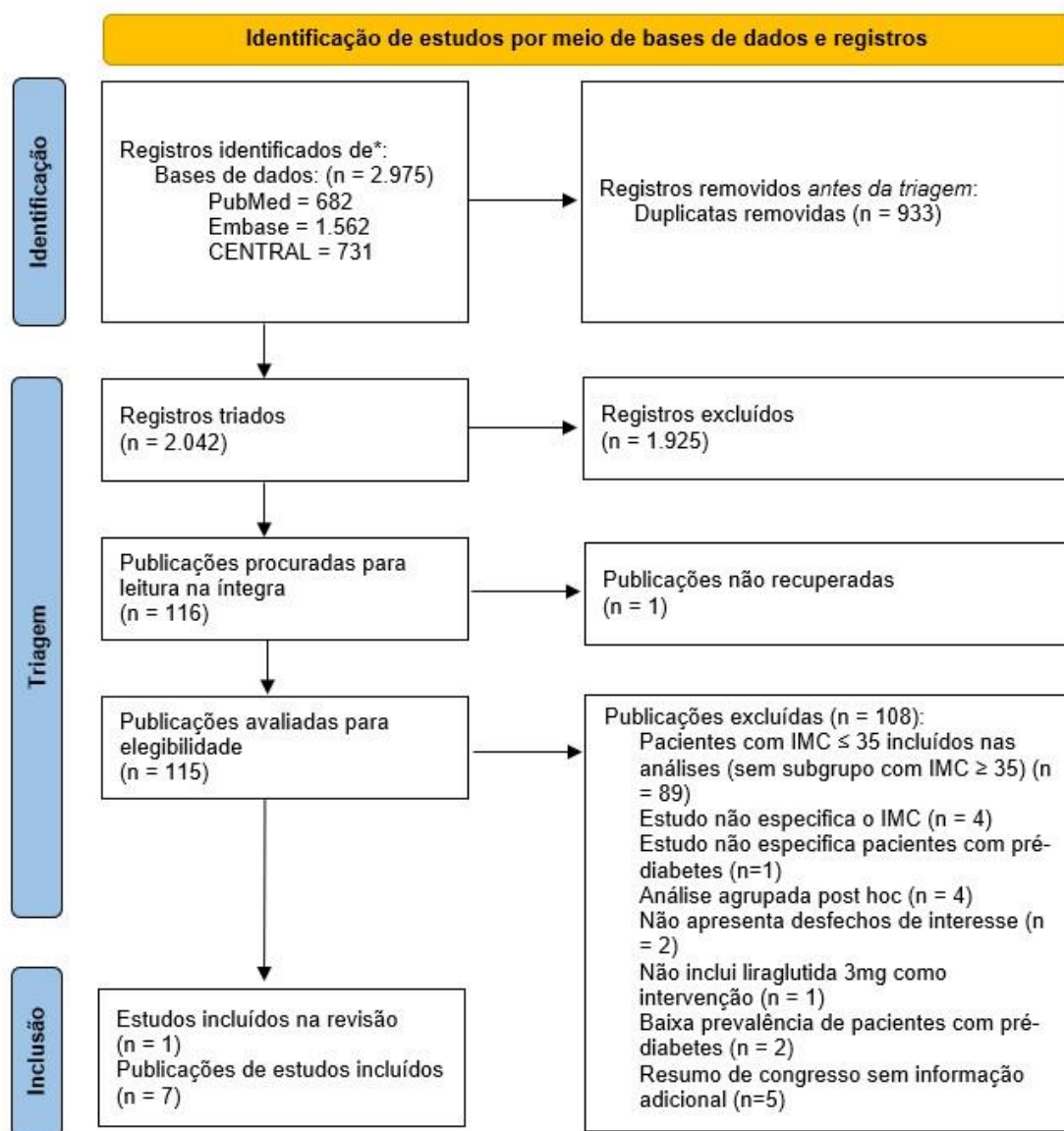
16. ANEXOS

ANEXO 1. Estratégias de busca elaboradas pelo demandante (37).

Índice	Estratégia	Hits
PubMed		
#1	"Obesity"[MeSH Terms] OR "Obesity" OR "obeses" OR "obese" OR "obesities"	406.889
#2	"Liraglutide"[Mesh] OR "Liraglutide"[tiab] OR "Liraglutida 3mg"[tiab]	3.446
#3	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	5.905.693
#4	#1 AND #2 AND #3	682
Embase		
#1	'obesity'/exp OR 'obesity' OR 'obese' OR 'obeses' OR 'obesities'	722.572
#2	'liraglutide'/exp OR 'liraglutide':ab,ti OR 'Liraglutida 3mg':ab,ti	10.491
#3	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti	2.846.199
#4	#1 AND #2 AND #3	1.562
CENTRAL		
#1	MeSH descriptor: [Obesity] explode all trees	15.210
#2	"Obesity" OR "obeses" OR "obese" OR "obesities"	50.652
#3	MeSH descriptor: [Liraglutide] explode all trees	761
#4	"Liraglutide" OR "Liraglutida 3mg"	2.091
#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	748
#6	#5 em "Trials"	731
Total		2.975
	Duplicatas removidas	910
	Para seleção	2.064

Nota: Busca realizada em 01/12/2021.

ANEXO 2. Fluxograma da seleção dos estudos, reproduzido a partir do dossiê do demandante (37).



Nota: Elaboração própria baseado nas recomendações do PRISMA 2020.

ANEXO 3. Avaliação do risco de viés dos desfechos co-primários e eventos adversos graves do estudo SCALE Obesity and Prediabetes (37).

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Global	
SCALE Obesity and Prediabetes (Pi-Sunyer et al., 2015)	Mudança do peso a partir do baseline (56 semanas)	+	!	!	+	+	!	+
SCALE Obesity and Prediabetes (Pi-Sunyer et al., 2015)	Proporção de pacientes que perderam ao menos 5% do peso corporal (56 semanas)	+	!	!	+	+	!	!
SCALE Obesity and Prediabetes (Pi-Sunyer et al., 2015)	Proporção de pacientes que perderam ao menos 10% do peso corporal (56 semanas)	+	!	!	+	+	!	!
SCALE Obesity and Prediabetes (Pi-Sunyer et al., 2015)	Evento adverso grave (56 semanas)	+	!	+	+	+	!	!
SCALE Obesity and Prediabetes (le Roux et al., 2017a)	Tempo até início da diabetes (160 semanas)	+	!	!	+	+	!	!
SCALE Obesity and Prediabetes (le Roux et al., 2017a)	Evento adverso grave (160 semanas)	+	!	+	+	+	!	!

Nota: D1. Viés devido ao processo de randomização; D2. viés por desvios da intervenção pretendida; D3. viés devido a dados faltantes, D4. viés na mensuração do desfecho; D5. viés na seleção dos resultados reportados.

Versão preliminar

ANEXO 4. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com aplicação da ferramenta GRADE (continua) (37).

Nº dos estudos, delineamento	Avaliação da qualidade					Nº de pacientes		Efeito		Qualidade
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Liraglutida	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)	
Mudança do peso percentual a partir do baseline (seguimento: 56 semanas)										
1 ECR	Não grave ^a	Não grave	Grave ^b	Não grave	Nenhum	2437	1225	Média da mudança a partir do baseline foi de -2,6 ± 5,7%	DM 5,4% menor (5,8 menor para 5,0 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Proporção de pacientes que perderam ao menos 5% do peso corporal (Seguimento: 56 semanas)										
1 ECR	Não grave ^a	Não grave	Grave ^b	Não grave	Forte associação	1540/2437 (63,2%)	332/1225 (27,1%)	OR 4,8 (4,1 para 5,6)	370 mais por 1.000 (de 333 mais para 405 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Proporção de pacientes que perderam ao menos 10% do peso corporal (Seguimento: 56 semanas)										
1 ECR	Não grave ^a	Não grave	Grave ^b	Não grave	Forte associação	1540/2437 (63,2%)	332/1225 (27,1%)	OR 4,3 (3,5 para 5,3)	232 mais por 1.000 (de 187 mais para 280 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Eventos adversos graves (Seguimento: 56 semanas)										
1 ECR	Não grave ^a	Não grave	Grave ^b	Grave ^c	Nenhum	154/2481 (6,2%)	62/1242 (5,0%)	RR 1,24* (0,93 para 1,66)	12 mais por 1.000 (de 3 menos para 33 mais)	⊕⊕○○ BAIXA

ANEXO 4. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com aplicação da ferramenta GRADE (continuação) (37).

Nº dos estudos, delineamento	Avaliação da qualidade					Nº de pacientes		Efeito		Qualidade
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Liraglutida	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)	
Tempo até início de diabetes mellitus tipo II (Seguimento: 160 semanas)										
1 ECR	Não grave ^a	Não grave	Grave ^d	Não grave	Forte associação	1472 participantes	738 participantes 46,0%	HR 0,21 (0,13 para 0,34)	339 menos por 1.000 (de 383 menos para 271 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Eventos adversos graves (Seguimento: 160 semanas)										
1 ECR	Não grave ^a	Não grave	Grave ^d	Grave ^c	Nenhum	227/1501 (15,1%)	96/747 (12,9%)	RR 1,18* (0,94 para 1,47)	23 mais por 1.000 (de 8 mais para 60 mais)	⊕⊕○○ BAIXA

Nota: * RR não reportado no estudo, calculado no software R com IC95% calculado pelo método de Wald. ECR: ensaio clínico randomizado; HR, hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; IMC, índice de massa corporal; OR: odds ratio. ^a Risco de viés com algumas preocupações. ^b Dados são referentes à população total do estudo, inclui pacientes com e sem pré-diabetes e com múltiplos níveis de IMC. ^c Intervalo de confiança amplo, podendo apresentar aumento do risco ou diminuição. ^d Dados são referentes à população total do estudo, inclui pacientes com múltiplos níveis de IMC.

ANEXO 5. Tabelas de custos

Tabela Suplementar 4. Custo de monitoramento da obesidade

Procedimento	SIGTAP	Frequência por ano	Valor reembolso	Total
Consultas multidisciplinares				
<i>Endocrinologista</i>	03.01.01.007-2	12	R\$ 10,00	R\$ 120,00
<i>Médico de família</i>	03.01.01.006-4	12	R\$ -	R\$ -
<i>Enfermeira</i>	-	0	R\$ -	R\$ -
<i>Profissional de educação física</i>	-	0	R\$ -	R\$ -
<i>Nutricionista</i>	03.01.05.015-5	12	R\$ -	R\$ -
<i>Psicólogo</i>	03.01.08.017-8	12	R\$ 2,55	R\$ 30,60
<i>Psiquiatra</i>	03.01.01.007-2	12	R\$ 10,00	R\$ 120,00
<i>Fisioterapeuta</i>	-	0	R\$ -	R\$ -
<i>Fonoaudiólogo</i>	03.01.01.007-2	12	R\$ 10,00	R\$ 120,00
<i>Nutrólogo</i>	03.01.01.007-2	12	R\$ 10,00	R\$ 120,00
<i>Dentista</i>	03.01.01.015-3	12	R\$ -	R\$ -
<i>Cirurgião dentista</i>	-	0	R\$ -	R\$ -
<i>Assistente social</i>	03.01.08.020-8	12	R\$ -	R\$ -
Avaliações clínicas				
<i>Frequência cardíaca</i>	-	0	R\$ -	R\$ -
<i>Pressão arterial sistêmica</i>	03.01.10.003-9	12	R\$ -	R\$ -
<i>IMC</i>	-	1	R\$ -	R\$ -
Exames laboratoriais				
<i>Glicose sanguínea</i>	02.02.01.047-3	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
<i>Hemoglobina glicada</i>	02.02.01.050-3	1	R\$ 7,86	R\$ 7,86
<i>Colesterol total</i>	02.02.01.029-5	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
<i>HDL</i>	02.02.01.027-9	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
<i>LDL</i>	02.02.01.028-7	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
<i>Triglicerídeos</i>	02.02.01.067-8	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
<i>Exame coprológico funcional</i>	02.02.04.003-8	1	R\$ 3,04	R\$ 3,04
<i>Exame de urina</i>	02.02.05.001-7	1	R\$ 3,70	R\$ 3,70
Total				R\$ 539,43

Nota: Procedimentos e profissionais listados para avaliação e acompanhamento de pacientes com obesidade de acordo com PCTD de Sobrepeso e Obesidade (2020)⁹⁸. Para profissionais/avaliações e exames com código e frequência zerados não foram identificados códigos de reembolso específicos, com custo não incluído na estimativa.

Tabela suplementar 5. Custo anual pré-diabéticos

Procedimento	SIGTAP	Frequência por ano	Valor reembolso	Total
Consulta na atenção primária	03.01.01.006-4	1	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Hemoglobina glicada	02.02.01.050-3	1	R\$ 7,86	R\$ 7,86
Glicose sanguínea	02.02.01.047-3	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Total				R\$ 9,71

Nota: Exames e frequência recomendada de acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2¹⁸⁰.

Tabela Suplementar 6. Custo anual diabetes mellitus tipo 2

Procedimento	SIGTAP	Frequência por ano	Valor reembolso	Total
Hemoglobina glicada	02.02.01.050-3	2	R\$ 7,86	R\$ 15,72
Glicose sanguínea	02.02.01.047-3	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70
HDL	02.02.01.027-9	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
LDL	02.02.01.028-7	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
Colesterol total	02.02.01.029-5	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Triglicerídeos	02.02.01.067-8	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
Creatinina	02.02.01.031-7	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Testes de proteínas na urina	02.02.05.011-4	1	R\$ 2,04	R\$ 2,04
Exame de fundoscopia (oftalmoscopia)	02.11.06.010-0	1	R\$ 3,37	R\$ 3,37
Vitamina B12	02.02.01.070-8	1	R\$ 15,24	R\$ 15,24
Consulta na atenção primária	03.01.01.006-4	Não definido	R\$ 0,00	-
Total				R\$ 54,30

Nota: Exames e frequência recomendada de acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2¹⁸⁰.

Tabela Suplementar 7. Custo manejo pré-operatório cirurgia bariátrica

Procedimento	SIGTAP	Frequência por ano	Valor reembolso	Total
Acompanhamento pré-cirurgia bariátrica por equipe multidisciplinar	03.01.12.008-0	1	R\$ 40,00	R\$ 40,00
Raio X de tórax	02.04.03.017-0	1	R\$ 6,88	R\$ 6,88
ECG (electrocardiograma)	02.11.02.003-6	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15
Ultrassom de Abdômen Total	02.05.02.004-6	1	R\$ 37,95	R\$ 37,95
Esofagogastroduodenoscopia	02.09.01.003-7	1	R\$ 48,16	R\$ 48,16
Hemograma completo	02.02.02.038-0	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11
Contagem de plaquetas	02.02.02.002-9	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73
Tempo da Protrombina	02.02.02.014-2	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73
Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTP ativada)	02.02.02.013-4	1	R\$ 5,77	R\$ 5,77
Creatinina	02.02.01.031-7	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Sódio	02.02.01.063-5	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Potássio	02.02.01.060-0	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Bilirrubina	02.02.01.020-1	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01
Glicose sanguínea	02.02.01.047-3	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Transaminase glutâmicooxalacética (TGO)	02.02.01.064-3	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01
Transaminase glutâmicopirúvica (TGP)	02.02.01.065-1	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01
Gama-Glutamil Transferase (Gama GT)	02.02.01.046-5	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
Ácido úrico	02.02.01.012-0	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Cálcio ionizável	02.02.01.022-8	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
Cloreto	02.02.01.026-0	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Ferro plasmático	02.02.01.039-2	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
Fosfatase alcalina	02.02.01.042-2	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01
Ureia	02.02.01.069-4	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
Magnésio	02.02.01.056-2	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01
T4	02.02.06.037-3	1	R\$ 8,76	R\$ 8,76
TSH	02.02.06.025-0	1	R\$ 8,96	R\$ 8,96
Colesterol total	02.02.01.029-5	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85
HDL	02.02.01.027-9	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
Triglicerídeos	02.02.01.067-8	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
Curva glicêmica	02.02.01.004-0	1	R\$ 3,63	R\$ 3,63

Hemoglobina glicada	02.02.01.050-3	1	R\$ 7,86	R\$ 7,86
Sorologia HIV	02.02.03.030-0	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00
Sorologia Hepatite C	02.02.03.067-9	1	R\$ 18,55	R\$ 18,55
Sorologia Hepatite B	02.02.03.097-0 + 02.02.03.089-0	1	R\$ 37,10	R\$ 37,10
Espirometria	02.11.08.005-5	1	R\$ 6,36	R\$ 6,36
Ferritina	02.02.01.038-4	1	R\$ 15,59	R\$ 15,59
Vitamina B12	02.02.01.070-8	1	R\$ 15,24	R\$ 15,24
Vitamina D	02.02.01.076-7	1	R\$ 15,24	R\$ 15,24
Total				R\$ 343,17

Nota: Procedimentos e frequência recomendada: Diretrizes gerais para o tratamento cirúrgico da obesidade e acompanhamento pré e pós cirurgia.

Tabela suplementar 8. Custo manejo pós-operatório cirurgia bariátrica

Procedimento	SIGTAP	Frequência por ano	Valor reembolso	Total
Acompanhamento pós-cirurgia bariátrica por equipe multidisciplinar	03.01.12.005-6	8	R\$ 40,00	R\$ 320,00
Hemograma completo	02.02.02.038-0	5	R\$ 4,11	R\$ 20,55
Proteínas (total e fracionadas)	02.02.01.062-7	5	R\$ 1,85	R\$ 9,25
Zinco	02.02.07.035-2	5	R\$ 15,65	R\$ 78,25
Colesterol total	02.02.01.029-5	5	R\$ 1,85	R\$ 9,25
HDL	02.02.01.027-9	5	R\$ 3,51	R\$ 17,55
LDL	02.02.01.028-7	5	R\$ 3,51	R\$ 17,55
Triglicerídeos	02.02.01.067-8	5	R\$ 3,51	R\$ 17,55
Ferritina	02.02.01.038-4	5	R\$ 15,59	R\$ 77,95
Vitamina B12	02.02.01.070-8	5	R\$ 15,24	R\$ 76,20
Folato	02.02.01.040-6	5	R\$ 15,65	R\$ 78,25
Vitamina D	02.02.01.076-7	1	R\$ 15,24	R\$ 15,24
Total				R\$ 965,94

Nota: Procedimentos e frequência recomendada: Diretrizes gerais para o tratamento cirúrgico da obesidade e acompanhamento pré e pós cirurgia.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136