

# Nota Técnica 100605

Data de conclusão: 14/10/2022 15:13:01

## Paciente

---

**Idade:** 76 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Santa Maria/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 3ª Vara Federal de Santa Maria

## Tecnologia 100605

---

**CID:** E66 - Obesidade

**Diagnóstico:** Obesidade

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** LIRAGLUTIDA

**Via de administração:** .

**Posologia:** liraglutida 3,0 mg ao dia. Uso contínuo

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Não

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** LIRAGLUTIDA

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Sobrepeso e Obesidade em adultos há orientações sobre alimentação, atividade física, suporte psicológico e práticas integrativas e complementares em saúde. Além disso, o SUS dispõe de portaria acerca do tratamento cirúrgico da obesidade (3).

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** LIRAGLUTIDA

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** LIRAGLUTIDA

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Evidências e resultados esperados

---

### Tecnologia: LIRAGLUTIDA

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** A liraglutida é um agonista do receptor glucagon-like peptide 1 (GLP-1) que foi modificado para se ligar de forma não covalente à albumina sérica através de uma cadeia lateral lipídica, resultando em degradação mais lenta (meia-vida de 11 a 15 horas) e, com isso, permitindo a aplicação subcutânea uma vez ao dia. Tem como principais ações o aumento da secreção de insulina dependente da glicose, redução da velocidade de esvaziamento gástrico e redução do glucagon pós-prandial (4). É importante notar que a dose utilizada para o tratamento da obesidade (3 mg) é maior do que a dose utilizada para o tratamento do diabetes melito (DM), indicação inicial deste medicamento (5).

Inicialmente a observação de que os pacientes perdiam peso com uso de liraglutida foi feita em ensaios clínicos de pacientes com DM. Posteriormente, foram desenhados estudos para avaliar este achado em pacientes com obesidade, independente do diagnóstico de DM.

Em um ensaio clínico randomizado aberto, a liraglutida (administrada por via subcutânea em uma das quatro doses diárias: 1,2; 1,8; 2,4 ou 3 mg por dia) foi comparada a placebo e orlistat (120 mg por via oral três vezes ao dia) (6). Foram incluídos 564 pacientes com IMC médio de 35 kg/m<sup>2</sup>. Todos os indivíduos tiveram uma dieta com déficit de energia de 500 kcal por dia e aumentaram sua atividade física durante o estudo. A alteração de peso analisada pela intenção de tratar foi o desfecho primário. Os participantes randomizados para liraglutida perderam significativamente mais peso do que aqueles que receberam placebo ( $P=0,003$  para liraglutida 1,2 mg e  $P<0,0001$  para liraglutida 1,8-3,0 mg) e orlistate ( $P=0,003$  para liraglutida 2,4 mg e  $P<0,0001$  para liraglutida 3,0 mg). A perda de peso média com liraglutida 1,2 a 3,0 mg foi 4,8 kg, 5,5 kg, 6,3 kg e 7,2 kg em comparação com 2,8 kg com placebo e 4,1 kg com orlistate, apresentando diferença de 2,1 kg (IC95% 0,6 a 3,6) a 4,4 kg (IC95% 2,9 a 6,0) em relação ao placebo. Mais indivíduos (76%,  $n=70$ ) perderam mais de 5% do peso com liraglutida 3,0 mg do que com placebo (30%,  $n=29$ ) ou orlistate (44%,  $n=42$ ). A liraglutida reduziu a pressão arterial em todas as doses e reduziu a prevalência de pré-diabetes (redução de 84-96%) com 1,8-3,0 mg por dia. Náuseas e vômitos ocorreram mais frequentemente em indivíduos que tomaram liraglutida do que naqueles que receberam placebo, mas os eventos adversos foram principalmente transitórios e raramente levaram à descontinuação do tratamento. Em uma extensão de dois anos deste estudo (com apenas 50% dos pacientes permanecendo em acompanhamento), os resultados foram semelhantes (7).

Em um segundo ensaio clínico randomizado, foram avaliados 3.731 pacientes que não tinham DM tipo 2 e que tinham um IMC de pelo menos 30 kg/m<sup>2</sup> ou um IMC de pelo menos 27 kg/m<sup>2</sup> associado à dislipidemia ou à HAS (8). Estes pacientes foram randomizados para receber injeções subcutâneas uma vez ao dia de liraglutida em uma dose de 3,0 mg (2.487 pacientes) ou placebo (1.244 pacientes); ambos os grupos receberam aconselhamento sobre modificação do estilo de vida. Os desfechos coprimários foram a mudança no peso corporal e as proporções de pacientes que perderam pelo menos 5% e mais de 10% do peso corporal inicial. O peso médio dos pacientes no início do estudo era de 106,2 kg e o IMC médio era de 38,3. Na semana 56, os pacientes no grupo de liraglutida perderam uma média de  $8,4 \pm 7,3$  kg de peso corporal, e aqueles no grupo de placebo perderam uma média de  $2,8 \pm 6,5$  kg (uma diferença de -5,6 kg; IC95%, -6,0 a -5,1;  $P<0,001$ ). Um total de 63,2% dos pacientes no grupo liraglutida em comparação com 27,1% no grupo placebo perderam pelo menos 5% do peso

corporal ( $P < 0,001$ ), e 33,1% e 10,6%, respectivamente, perderam mais de 10% de seu peso corporal ( $P < 0,001$ ). Além disso, os fatores de risco cardiometabólicos, a hemoglobina glicada e a qualidade de vida melhoraram modestamente, mas significativamente. Os eventos adversos relatados com mais frequência com a liraglutida foram náuseas leves ou moderadas e diarreia. Eventos graves ocorreram em 6,2% dos pacientes no grupo liraglutida e em 5,0% dos pacientes no grupo placebo.

Um terceiro ensaio clínico avaliou 422 pacientes com IMC de pelo menos 30 kg/m<sup>2</sup> ou um IMC de pelo menos 27 kg/m<sup>2</sup> associado à dislipidemia ou HAS e que haviam perdido mais de 5% do peso com dieta e exercícios em uma fase inicial do estudo (9). Estes pacientes foram então randomizados para liraglutida 3,0 mg por dia ou placebo durante 56 semanas. Aconselhamento sobre dieta e exercícios foi fornecido durante todo o estudo. Os desfechos coprimários foram a mudança percentual de peso a partir da randomização, a proporção de participantes que mantiveram a perda de peso  $\geq 5\%$  inicial e a proporção que perderam  $\geq 5\%$  do peso da randomização (análise por intenção de tratar). Da randomização até a semana 56, o peso diminuiu uma média adicional de 6,2% com liraglutida e 0,2% com placebo (diferença estimada -6,1%; IC95% -7,5 a -4,6;  $P < 0,0001$ ). Mais participantes que receberam liraglutida (81,4%) mantiveram a perda de peso inicial  $\geq 5\%$ , em comparação com aqueles que receberam placebo (48,9%) (OR 4,8; IC95% 3,0 a 7,7;  $P < 0,0001$ ) e 50,5% versus 21,8% dos participantes perderam  $\geq 5\%$  do peso da randomização (OR 3,9; IC95% 2,4 a 6,1;  $P < 0,0001$ ). A liraglutida produziu melhorias pequenas, mas estatisticamente significativas, em vários fatores de risco cardiometabólico em comparação com o placebo. Distúrbios gastrintestinais foram relatados mais frequentemente com liraglutida do que com placebo, mas a maioria dos eventos foram transitórios e de gravidade leve ou moderada.

Uma revisão sistemática sumarizou os resultados de ensaios clínicos que avaliaram esta questão (10). Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e segurança da dose de liraglutida 3,0 mg em comparação com placebo em pacientes adultos com sobrepeso e obesidade. A revisão sistemática resultou na inclusão de 14 ensaios clínicos randomizados com doze estudos envolvendo participantes sem DM e dois estudos com DM tipo 2. Estimativas combinadas demonstraram que liraglutida 3,0 mg resultou em uma mudança significativa no peso corporal da linha de base em comparação com o placebo: -4,91 (IC95% -5,43 a -4,39;  $P < 0,001$ ). Liraglutida mostrou maior proporção de participantes alcançando pelo menos 5% de perda de peso em comparação com o placebo: RR 2,23 (IC95% 1,98 a 2,52;  $P < 0,001$ ). A avaliação de segurança revelou maior risco de efeitos adversos com liraglutida (RR 1,09; IC95% 1,04 a 1,15;  $P < 0,01$ ) e risco semelhante de efeitos adversos graves (RR 1,12; IC95% 0,89 a 1,40;  $P = 0,33$ ).

A liraglutida é comercializada, no Brasil, pela farmacêutica Novo Nordisk do Brasil em duas apresentações disponíveis na forma farmacêutica solução injetável em dispositivo próprio de administração. Em consulta à tabela CMED e com os dados da prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima.

A CONITEC não realizou avaliação deste medicamento para tratamento da obesidade, pois não foi demandada para tal (2).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico, recomenda a liraglutida como uma opção para controlar o sobrepeso e a obesidade juntamente com uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física em adultos, somente se todos os critérios forem atendidos: 1- IMC de pelo menos 35 kg/m<sup>2</sup>; 2- critérios para diagnóstico de pré diabetes; 3- alto risco de doença cardiovascular com base em fatores de risco, como hipertensão e dislipidemia; 4- prescrito em cuidados secundários por um serviço de controle de peso multidisciplinar especializado; 5- a empresa fornecer conforme acordo comercial, com desconto no preço do medicamento (11).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do Canadá, não recomenda o reembolso do tratamento com liraglutida como adjuvante de uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física para controle de peso crônico em pacientes adultos com IMC inicial de 30 kg/m<sup>2</sup> ou maior ou 27 kg/m<sup>2</sup> ou mais na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso (por exemplo, hipertensão, diabetes tipo 2 ou dislipidemia) e que falharam em uma intervenção anterior de controle de peso (12).

Um estudo econômico avaliou a custo-efetividade das diversas intervenções para tratamento da obesidade sob a ótica do sistema de saúde dos Estados Unidos (13). A fentermina foi a estratégia com melhor perfil de custo-efetividade, com razões incrementais de custo-efetividade (RCEI) de U\$ 46.258, U\$ 20.157 e U\$ 17.880 por QALY ganho após 1, 3 e 5 anos, respectivamente. A semaglutida foi a estratégia mais eficaz nos horizontes de tempo de 3 e 5 anos, com QALYs totais de 2,224 e 3,711, respectivamente. No entanto, os RCEIs eram proibitivamente altos: U\$ 1.437.340 por QALY ganho após 3 anos e \$ 576.931 por QALY ganho após 5 anos. Neste estudo, a liraglutida foi considerada uma tecnologia dominada (ou seja, menos efetiva e mais cara).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** maior perda de peso quando comparado com o uso de placebo (cerca de 5 kg).

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não avaliada

## Conclusão

---

**Tecnologia:** LIRAGLUTIDA

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Há evidência de boa qualidade que mostra que o uso da liraglutida em pacientes com obesidade ou sobrepeso leva a perda de peso adicional de 5 kg em comparação com placebo. Em comparação com orlistate (medicamento ativo com o qual foi comparada) esta diferença foi de 3 kg.

Apesar deste benefício, o uso de liraglutida neste contexto não parece ser uma terapia custo-efetiva. A agência que avaliou esta tecnologia (NICE) só recomendou a sua incorporação para um grupo específico de pacientes e após acordo comercial com a indústria que produz o medicamento. Outras análises econômicas conduzidas apontaram razão de custo-efetividade incremental desfavorável (muito alto custo em relação ao benefício obtido).

**Há evidências científicas?** Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?** Não

**Referências bibliográficas:**

1. Coordenação-Geral de Vigilância de Agravos e Doenças Não Transmissíveis (CGDANT/DASNT/SVS). Vigitel Brasil 2019: principais resultados. In: Boletim Epidemiológico no 16. 51st ed. Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde; 2020. p. 2026. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/16/Boletim-epidemiologicoSVS-16.pdf>

2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Sobrepeso e Obesidade em adultos. Outubro de 2020. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201113\\_Relatorio\\_PCDT\\_567\\_Sobrepeso\\_e\\_Obesidade\\_em\\_adultos.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201113_Relatorio_PCDT_567_Sobrepeso_e_Obesidade_em_adultos.pdf)
3. 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. 2017. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0003\\_03\\_10\\_2017.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0003_03_10_2017.html)
4. Dungan K, DeSantis A. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate, 2021. Topic 1772. Version 67.0.
5. Perreault L. Obesity in adults: Drug therapy. UpToDate, 2020. Topic 5376. Version 69.0.
6. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, Madsen J, Rasmussen MF, Lean ME, NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2009;374(9701):1606.
7. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, Niskanen L, Rasmussen MF, Rissanen A, Rössner S, Savolainen MJ, Van Gaal L, NN8022-1807 Investigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. Int J Obes (Lond). 2012;36(6):843.
8. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP, SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med. 2015;373(1):11.
9. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, Aronne L, NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. Int J Obes (Lond). 2013;37(11):1443.
10. Konwar M, Ravi R, Maurya M, Bose D, Jaiswal SK. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in obese diabetic and non-diabetic patients - a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Clin Pract. 2021 May 16:e14367.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Liraglutide for managing overweight and obesity. Technology appraisal guidance [TA664]. Published: 09 December 2020. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta664>
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Liraglutide. Disponível em <https://www.cadth.ca/liraglutide-1>
13. Lee M, Lauren BN, Zhan T, Choi J, Klebanoff M, Abu Dayyeh B, Taveras EM, Corey K,

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico informando o diagnóstico de obesidade. Além disso, é descrito diagnóstico de cardiopatia isquêmica grave, o que contraindica tratamento com cirurgia bariátrica e uso de outros medicamentos para tratamento da obesidade. Neste contexto, pleiteia tratamento com liraglutida para obesidade.

No mundo, sobrepeso e obesidade afetam mais de 2 bilhões de adultos, e a prevalência quase triplicou em 40 anos. De acordo com dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico de 2019 (VIGITEL), a prevalência da obesidade em adultos no Brasil aumentou 72% nos últimos treze anos, saindo de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2018. Mais da metade da população brasileira, 55,4%, tem excesso de peso. Observou-se aumento de 30% quando comparado com percentual de 42,6% no ano de 2006 (1). A obesidade compromete a qualidade e reduz a expectativa de vida do indivíduo. Além disso, ela impacta a sociedade com aumento dos gastos diretos em saúde, bem como dos custos indiretos, associados à perda de produtividade (2).

O diagnóstico de sobrepeso ou obesidade é clínico, com base na estimativa do índice de massa corporal (IMC), que é dado pela relação entre o peso e a altura do indivíduo. Além de medidas antropométricas, a avaliação do sobrepeso e da obesidade deve buscar identificar suas causas e complicações, bem como potenciais barreiras ao tratamento. Esta avaliação leva em consideração anamnese, com coleta do histórico de saúde completo e de aspectos comportamentais e sociais; exame físico e exames laboratoriais e de imagem, conforme julgamento clínico (2).

O tratamento da obesidade deve ter por finalidade alcançar uma série de objetivos globais em curto e longo prazo. Em conformidade com esta abordagem, o tratamento do sobrepeso e da obesidade deve buscar os seguintes resultados: diminuição da gordura corporal, preservando ao máximo a massa magra; promoção da manutenção de perda de peso; impedimento de ganho de peso futuro; educação alimentar e nutricional que vise à perda de peso, por meio de escolhas alimentares adequadas e saudáveis; redução de fatores de risco cardiovasculares associados à obesidade (hipertensão arterial, dislipidemia, pré-diabete ou diabete melito); melhorias de outras comorbidades (apneia do sono, osteoartrite, risco neoplásico, etc.); recuperação da autoestima; aumento da capacidade funcional e da qualidade de vida. É preciso atentar que o tratamento da obesidade não tem como objetivo atingir um IMC correspondente à eutrofia. O critério para perda de peso bem-sucedida é a manutenção de uma perda ponderal igual ou superior a 10% do peso inicial após 1 ano. Este percentual já é suficiente para melhorias significativas nos parâmetros cardiovasculares e metabólicos. O tratamento pode ser feito por intervenções não farmacológicas, farmacológicas e cirúrgicas (2).