

Nota Técnica 20023

Data de conclusão: 22/10/2020 11:12:09

Paciente

Idade: 36 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Ilópolis/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Lajeado

Tecnologia 20023

CID: F41.1 - Ansiedade generalizada

Diagnóstico: F32.2 Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos; F 41.1 Ansiedade generalizada.

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: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Via de administração: ORAL

Posologia: Dimesilato de Lisdexanfetamina 30mg para tomar um comprimido ao dia.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Estão disponíveis no SUS tanto alternativas medicamentosas para manejo de TDM quanto fármacos de mecanismo de ação próximo a lisdexanfetamina.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Laboratório: SHIRE FARMACÊUTICA BRASIL LTDA.

Marca Comercial: -

Apresentação: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA 30 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 223,43

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Dose Diária Recomendada: 30mg/dia (1cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O dimesilato de lisdexanfetamina é fármaco da classe dos psicoestimulantes (entre eles, destaca-se o metilfenidato, fornecido pelo SUS) recentemente desenvolvido com a finalidade de oferecer efeitos terapêuticos de longa duração e, com isso, reduzir do risco de abuso da medicação. Possui indicação, conforme registro na ANVISA, para tratamento de Transtorno do Déficit de Atenção/ Hiperatividade (TDAH) e de Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) em adultos.

Especula-se que os psicoestimulantes possam ser uma opção de tratamento para o TDM; contudo, há pouca evidência disponível na literatura médica para embasar sua prescrição (14,15). Atualmente, estão disponíveis dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos e controlados por placebo acerca da utilização de lisdexanfetamina no tratamento de TDM refratário a antidepressivo em monoterapia (16,17). Ambos ensaios clínicos randomizados foram descritos na mesma publicação (16). Os estudos foram organizados em 4 fases: 1- período de triagem de 1 a 4 semanas, 2- fase de introdução ao antidepressivo de 8 semanas (para confirmar a resposta inadequada à monoterapia com antidepressivo), 3- fase de tratamento duplo-cego de 8 semanas (3 semanas de otimização da dose seguida por 5 semanas de manutenção da dose) e 4- período de acompanhamento de 7 a 9 dias. Depois de demonstrarem resposta insuficiente ao antidepressivo em monoterapia, os participantes foram randomizados (1:1) para receber placebo ou lisdexanfetamina. É digno de nota que foram excluídos participantes com TDM refratário a dois ou mais tratamentos, bem como participantes com internações psiquiátricas nos 12 meses anteriores ao estudo, com múltiplas comorbidades psiquiátricas e com tentativas de suicídio nos 3 anos prévios à randomização. De forma que seus resultados não podem ser diretamente generalizados ao caso em tela. No primeiro estudo foram incluídos 402 participantes e no segundo estudo, 424 participantes. A lisdexanfetamina não demonstrou diferença de eficácia quando comparada ao placebo ($P>0,05$) em nenhum dos dois ensaios clínicos randomizados. Em contrapartida, em ambos estudos, a prevalência de eventos adversos foi superior nos participantes manejados com lisdexanfetamina. Dentre os eventos adversos, embora pouco frequente, destacam-se ansiedade (<5%) e a insônia (cerca de 10%) que poderia agravar o TAG, diagnosticado na parte autora.

Estudo prospectivo, aberto, acompanhou 1570 participantes por cerca de 3 meses (18). Foram descritos eventos adversos graves em 2,1% dos participantes. Entre eles, ideação e tentativa de suicídio ($n=6$). Os eventos adversos mais frequentes foram dor de cabeça ($n=241$), boca seca ($n=212$), insônia ($n=204$), perda de apetite ($n=189$), náusea ($n=116$), infecções de vias aéreas superior ($n=100$), tontura ($n=91$), bruxismo ($n=89$) e ansiedade ($n=83$). Os eventos adversos que mais acarretaram interrupção do tratamento foram aumento da pressão arterial ($n=17$), elevação da frequência cardíaca ($n=10$) e prolongamento do QT ($n=10$).

Revisão sistemática e metanálise avaliou ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo acerca da utilização de psicoestimulantes (armodafinil, anfetamina, dextro-anfetamina, lisdexanfetamina, metilfenidato e modafinil) em transtornos de humor (tanto TDM quanto transtorno de humor bipolar) (15). Foram incluídos 21 estudos, totalizando 1.900 pacientes manejados com psicoestimulantes e 1.823, com placebo. O tratamento com psicoestimulante foi associado a uma taxa de resposta geral maior ao antidepressivo em comparação com o

placebo (OR=1,41, 95%IC 1,13-1,78; P=0,003) entre indivíduos com diagnóstico de TDM. Análise de subgrupo por agente farmacológico revelou que o armodafinil, o modafinil e a dextroanfetamina foram associados a melhorias clinicamente significativas nos sintomas depressivos (OR=1,47, 95%IC 1,20-1,81; P=0,0002 para armodafinil e modafinil; OR=7,11, 95%IC 1,09-46,44; P = 0,04 para dextroanfetamina). Lisdexanfetamina não demonstrou superioridade estatisticamente significativa ao placebo. Concluiu-se que não há evidência de alto grau que embase a utilização de psicoestimulantes no manejo de transtornos de humor.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

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

Conclusão

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de lisdexanfetamina para o caso em tela configura-se como off-label (não tem indicação de bula) e encontramos evidência de boa qualidade metodológica confirmando que tal medicação não tem efeito no tratamento do transtorno depressivo maior nem no transtorno de ansiedade generalizada.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [1. Simon G, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate. 2020;](#)
[2. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. Arch Gen Psychiatry. 2011;68\(1\):90–100.](#)
[3. Murray CJ, Abraham J, Ali MK, Alvarado M, Atkinson C, Baddour LM, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. Jama. 2013;310\(6\):591–606.](#)
[4. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2000;157\(2\):229–33.](#)
[5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)
[6. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Focus. 2018;16\(4\):420–9.](#)
[7. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2009;\(2\).](#)
[8. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespici C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;\(7\).](#)
[9. Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L, et al. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2009;24\(3\):177–90.](#)
[10. Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest](#)

[controlled trials of imipramine. J Affect Disord. 2013;147\(1–3\):451–4.](#)

11. [Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2011;\(12\).](#)

12. [Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. Cmaj. 2008;178\(3\):296–305.](#)

13. [Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010;\(1\).](#)

14. [Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments \(CANMAT\) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. Can J Psychiatry. 2016;61\(9\):540–60.](#)

15. [McIntyre RS, Lee Y, Zhou AJ, Rosenblat JD, Peters EM, Lam RW, et al. The efficacy of psychostimulants in major depressive episodes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychopharmacol. 2017;37\(4\):412–8.](#)

16. [Richards C, McIntyre RS, Weisler R, Sambunaris A, Brawman-Mintzer O, Gao J, et al. Lisdexamfetamine dimesylate augmentation for adults with major depressive disorder and inadequate response to antidepressant monotherapy: results from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. J Affect Disord. 2016;206:151–60.](#)

17. [Richards C, Iosifescu DV, Mago R, Sarkis E, Reynolds J, Geibel B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of lisdexamfetamine dimesylate augmentation for major depressive disorder in adults with inadequate response to antidepressant therapy. J Psychopharmacol \(Oxf\). 2017;31\(9\):1190–203.](#)

18. [Richards C, Iosifescu DV, Mago R, Sarkis E, Geibel B, Dauphin M, et al. A 12-Month Open-Label Extension Study of the Safety and Tolerability of Lisdexamfetamine Dimesylate for Major Depressive Disorder in Adults. J Clin Psychopharmacol. 2018;38\(4\):336.](#)

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, conforme consta em laudo médico, possui diagnóstico de transtorno depressivo maior (TDM), sem sintomas psicóticos, e de transtorno de ansiedade generalizada (TAG). O diagnóstico de transtorno depressivo grave deu-se em novembro de 2019 durante internação psiquiátrica por tentativa de suicídio. Fez uso prévio de fluoxetina 20mg/dia e amitriptilina 75mg/dia sem resposta. Não está claro no processo, preenchido por médico diferente do prescritor, a indicação da lisdexanfetamina. Em função da dificuldade de acessar o médico prescritor e da indicação ocorrer mais comumente no manejo de TDM, optou-se por avaliar a prescrição de lisdexanfetamina para TDM.

O TDM é uma condição prevalente e incapacitante (1). Pesquisas comunitárias, realizadas em 14 países diferentes, estimam que a prevalência ao longo da vida de transtornos depressivos unipolares é de 12% (2). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (3). Além disso, o TDM é altamente recorrente: após recuperação de um episódio, a taxa estimada de recorrência em dois anos é superior a 40% e, depois de dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% (4). Dessa forma, a cura é improvável, em especial em casos de refratariedade a tratamentos prévios, como descrito no caso em tela. Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria dos seguintes

sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (5).

Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM (6). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (7), citalopram (8), duloxetina (9), escitalopram (7), imipramina (10), mirtazapina (11), paroxetina (12), sertralina (13), entre outros. Tendo em vista as inúmeras alternativas disponíveis, diretrizes internacionais recomendam a seleção de antidepressivos conforme perfil de efeitos adversos e potenciais interações medicamentosas, ambos individualizados ao paciente (14). Em caso de comorbidade entre TAG e TDM, recomenda-se utilizar medicação com eficácia comprovada no manejo de ambos transtornos. Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento tanto de TDM quanto de TAG estão disponíveis pelo SUS (sertralina, fluoxetina) (14). Nesse ponto, é digno de nota que diretriz internacional recomenda a prescrição de lisdexanfetamina (ou outros fármacos estimulantes, entre eles, o metilfenidato, disponível no SUS) como terceira linha de tratamento de TDM (14).