

Nota Técnica 91100

Data de conclusão: 19/08/2022 17:29:45

Paciente

Idade: 38 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Estância Velha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 91100

CID: F33.1 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual moderado

Diagnóstico: Transtorno depressivo recorrente, episódio atual moderado e Distúrbios da atividade e da atenção

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: VO

Posologia: tomar um comprimido de lisdexanfetamina 30 mg ao dia por tempo indeterminado

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Não possui

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: há um registro de medicamento similar (1063903030016) do laboratório Shire Farmacêutica Brasil Ltda.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 256,20

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O dimesilato de lisdexanfetamina é um pró-fármaco da classe dos psicoestimulantes (entre eles, destaca-se o metilfenidato, fornecido pelo SUS) desenvolvido com a finalidade de oferecer efeitos terapêuticos de longa duração e, com isso, reduzir o risco de abuso da medicação (20). Possui indicação, conforme registro na ANVISA, para tratamento de TDAH e de Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) em adultos.

Uma meta-análise em rede, publicada em 2018, avaliou a eficácia e segurança dos medicamentos disponíveis para tratamento de TDAH (21). Foram incluídos 51 ensaios clínicos randomizados e duplo-cego, totalizando 8.131 adultos com diagnóstico de TDAH acerca dos fármacos anfetaminas (incluindo lisdexamfetamina), atomoxetina, bupropiona, clonidina, guanfacina, metilfenidato e modafinil. Depois de aproximadamente 12 semanas, as anfetaminas mostraram-se mais eficazes do que o placebo na redução dos sintomas de TDAH (com diferença ponderada das médias ou SMD de -0,79 e intervalo de confiança ou IC95% de -0,99 a -0,58), porém pior toleradas (com razão de riscos de 3,26, IC95% de 1,54 a 6,92). Com relação ao metilfenidato, alternativa disponível pelo Estado do Rio Grande do Sul, anfetaminas foram responsáveis pela maior redução dos sintomas de TDAH em adultos (SMD -0,29, IC95% -0,54 a -0,05). Em contrapartida, foram mais frequentemente associadas a interrupção do tratamento por eventos adversos. Dentre os eventos adversos, destaca-se perda de apetite e insônia (22). Nessa linha, a NICE recomenda metilfenidato ou lisdexamfetamina como tratamento de primeira linha em adultos (11).

Mais recentemente, uma nova meta-análise em rede avaliou a eficácia das alternativas medicamentosas disponíveis para tratamento de TDAH em adultos (23). Foram incluídos 81 ensaios clínicos randomizados cujo desfecho primário era resposta clínica e secundário, qualidade de vida, entre outros. Destacou-se que apenas cinco estudos não apresentaram importante risco de viés, nenhum deles envolveu comparação entre estimulantes e não-estimulantes. Ademais, não foram identificadas comparações diretas entre lisdexanfetamina e a alternativa disponível no SUS (metilfenidato de liberação imediata) (24). Há, no entanto, ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego e de fase IV comparando a lisdexanfetamina com metilfenidato de liberação prolongada (25). Nele, adolescentes (de 13 a 17 anos) foram randomizados em seis grupos: lisdexanfetamina 30–70 mg/dia (n=186), metilfenidato de liberação prolongada 18–72 mg/dia (n=185) e placebo (n=93); lisdexanfetamina em dose fixa de 70 mg/dia (n=219), metilfenidato de liberação prolongada em dose fixa de 72 mg/dia (n=220) e placebo (n=110). Depois de oito semanas de seguimento, avaliou-se melhora no quadro clínico global e alterações em escala de sintomas do TDAH. Em ambos estudos (dose flexível e dose variada), a lisdexanfetamina e o metilfenidato de liberação prolongada mostraram-se superiores ao placebo em todos os desfechos. Não foram descritas diferenças clinicamente relevantes entre ambos os medicamentos.

A parte autora apresenta, ainda, comorbidade com Transtorno Depressivo Maior (TDM). 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 (26,27). 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 (28). Ambos ensaios clínicos randomizados foram descritos na mesma publicação (28). 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. 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 frequentes, destacam-se ansiedade ($<5\%$) e a insônia (cerca de 10%).

Estudo prospectivo, aberto, acompanhou 1570 participantes por cerca de 3 meses (29). 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) (27). 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.

O princípio ativo dimesilato de lisdexanfetamina é comercializado exclusivamente pela empresa Shire Farmacêutica Brasil LTDA, que comercializa dois produtos: Venvanse® (novo) e Juneve® (similar). Ambos vendidos na forma farmacêutica de cápsulas. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA, em 2 de junho de 2022, o preço máximo de venda ao governo (PMVG 17%) da caixa, contendo 28 cápsulas, é R\$ 256,20. De forma que, anualmente, calcula-se o valor de R\$ 3.330,60.

Considerando-se o desfecho de melhora clínica, a lisdexanfetamina acarreta em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 2.817,80 quando comparada ao metilfenidato de liberação imediata (17). Trata-se de um valor inferior ao limiar de custo efetividade utilizado sugerido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (30). Ainda em análise de custo-efetividade da CONITEC, calculou-se impacto orçamentário de R\$ 144.848.189,95 para incorporação da

lisdexanfetamina, em comparação à R\$ 18.921.610,40 para o metilfenidato de liberação imediata.

Segundo parecer da Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do governo canadense, não há evidência suficiente de eficácia para justificar o elevado custo da lisdexanfetamina em comparação ao metilfenidato [\(31\)](#).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução discretamente superior dos sintomas de TDAH em comparação à alternativa disponível no SUS, metilfenidato; contudo, sem impacto esperado nos sintomas depressivos.

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

Conclusão

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Tendo em vista o parecer desfavorável da CONITEC para incorporação de lisdexanfetamina no tratamento de primeira linha de crianças e adolescentes com diagnóstico de TDAH, bem como a ausência de alternativas medicamentosas sugeridas em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, trata-se de uma decisão complexa.

Para o caso em tela, PCDT recomenda "intervenção multimodal, incluindo intervenções não medicamentosas (precisamente intervenções cognitivas e comportamentais) para melhora dos sintomas deste transtorno, no controle executivo e no funcionamento ocupacional e social". Não está descrita, contudo, linha de cuidado que possibilite acesso aos tratamentos não medicamentosos sugeridos em protocolo. Em contrapartida, consta apenas um parágrafo acerca do tratamento medicamentoso em que se coloca que "o uso dos medicamentos dimesilato de lisdexanfetamina para tratamento de pacientes adultos com TDAH e, metilfenidato e lisdexanfetamina para crianças com TDAH foi avaliado pela CONITEC, conforme a metodologia preconizada para incorporação de tecnologias no âmbito do SUS. As avaliações receberam recomendação contrária à incorporação pela Conitec. Assim, o uso desses medicamentos não é recomendado neste Protocolo",

Parece-nos, portanto, situação em que se configura ausência de alternativas medicamentosas disponíveis no SUS. Tendo em vista que o caso em tela apresentou efeitos adversos importantes ao metilfenidato, fornecido pelo Estado do Rio Grande do Sul, e que a lisdexanfetamina apresenta a eficácia e segurança comprovadas por evidência de alta qualidade metodológica, bem como possível custo-efetividade em limiar aceitável, recomenda-se parecer favorável para utilização da lisdexanfetamina como segunda linha de tratamento de TDAH.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [1. Scahill L, Schwab-Stone M. Epidemiology of ADHD in school-age children. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2000;9\(3\):541–55.](#)
[2. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the](#)

- lifespan. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(4):386–92.
3. Schmidt S, Petermann F. Developmental psychopathology: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *BMC Psychiatry*. 2009;9(1):58.
4. Oscar Bukstein. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, course, assessment, and diagnosis. Uptodate. 2020.
5. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol*. 2002;111(2):279.
6. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
7. Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *The Lancet*. 2015;385(9983):2190–6.
8. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Normalized functioning in youths with persistent attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 1998;133(4):544–51.
9. Jensen PS. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(12):1073–86.
10. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(2):147–58.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>
12. Greenfield B, Hechman L. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Expert Rev Neurother*. 2005;5(1):107–21.
13. ATTENTION-DEFICIT SO, DISORDER H. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007.
14. Jain U, Hechtman L, Quinn D, Turgay A, Yaremko J, Mutch C. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines. Tor Can CADDRA. 2006;
15. Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2014;28(3):179–203.
16. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(7):894–921.
17. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Metilfenidato e lisdexanfetamina para indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. [Internet]. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210319_Relatorio_601_metilfenidato_lisdexanfetamina_TDAH.pdf
18. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Proposta de Escopo: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade. [Internet]. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Enquete/Enquete20_Escopo_PCDT_TDAH.pdf
19. Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul. Protocolo para a Dispensação e uso de metilfenidato [Internet]. 2018. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20181249/17154948-protocolo-para-a-dispensacao-e-uso-de-metilfenidato.pdf>

20. Ermer JC, Pennick M, Frick G. Lisdexamfetamine dimesylate: prodrug delivery, amphetamine exposure and duration of efficacy. *Clin Drug Investig.* 2016;36(5):341–56.
21. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(9):727–38.
22. Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, Pelaz A, Gagliano A, Doepfner M. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry.* 2013;13(1):237.
23. Elliott J, Johnston A, Husereau D, Kelly SE, Eagles C, Charach A, et al. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240584.
24. Najib J, Wimer D, Zeng J, Lam KW, Romanyak N, Paige Morgan E, et al. Review of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2017;9:1179573517728090.
25. Newcorn JH, Nagy P, Childress AC, Frick G, Yan B, Pliszka S. Randomized, double-blind, placebo-controlled acute comparator trials of lisdexamfetamine and extended-release methylphenidate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs.* 2017;31(11):999–1014.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil. *J Bras Econ Saúde.* 2016;8(1):58–60.
31. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). LISDEXAMFETAMINE DIMESYLATE [Internet]. 2009. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Vyvanse-December-18-2009.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médica neurologista (Evento 1, OUT3, Página 3 e 5), a parte autora possui diagnóstico de déficit de atenção e hiperatividade. Em função disso, faz uso contínuo de lisdexanfetamina 30 mg ao dia com boa resposta clínica (melhora na disfunção executiva, na procrastinação, na atenção e nas atividades profissionais). Ademais, apresenta comorbidade com episódio depressivo recorrente. Atualmente, em

episódio depressivo moderado sem sintomas psicóticos, mesmo em tratamento com fluvoxamina 50 mg ao dia. Em novo laudo, de maio de 2022, descreve-se "uso de metilfenidato, porém não tolerou os efeitos colaterais relacionados à taquicardia, emagrecimento, alteração de humor" (Evento 19, ATESTMED6, Página 2). A presente nota técnica versará sobre a utilização de lisdexanfetamina no tratamento de déficit de atenção e hiperatividade, considerando-se o contexto de comorbidade com transtorno depressivo maior.

O TDAH é um dos distúrbios psiquiátricos mais frequentemente diagnosticados na infância, de forma que a prevalência estimada de TDAH entre crianças e adolescentes varia entre 3% a 5% dependendo do sistema de classificação utilizado [\(1-3\)](#). Normalmente, a doença persiste na vida adulta, acometendo cerca de 3,4% da população em geral [\(4,5\)](#). Em linhas gerais, o diagnóstico de TDAH baseia-se no reconhecimento de desatenção excessiva, hiperatividade e impulsividade, com evidente prejuízo em funcionamento social ou acadêmico, em crianças menores de 12 anos de idade [\(6\)](#). Em adultos, o TDAH caracteriza-se por sintomas de desatenção, impulsividade, inquietação e disfunção executiva com importante impacto na atividade laboral do paciente. Adultos com TDAH são mais frequentemente desempregados do que a população em geral e, quando empregados, exibem menor produtividade. Ademais, envolvem-se mais frequentemente em acidentes que culminam em maior taxa de mortalidade [\(7,8\)](#). Distúrbios psicológicos associados são comuns no TDAH, ocorrendo em quase 40% dos pacientes [\(9\)](#). Os transtornos mentais mais associados ao TDAH compreendem transtorno desafiador de oposição, transtorno de conduta, depressão, ansiedade, tiques, dificuldades de aprendizado e déficits cognitivos [\(10\)](#).

Segundo protocolos internacionais, juntamente com estratégias não-medicamentosas, o uso de estimulantes, como o metilfenidato (independentemente se de ação imediata ou de longa duração), são recomendados como primeira linha de tratamento para crianças maiores de cinco anos de idade diagnosticadas com TDAH [\(11-16\)](#). Para adultos, há possibilidade de tratamento medicamentoso com estimulantes (anfetaminas, metilfenidato) e não-estimulantes (atomoxetina, bupropiona, antidepressivos tricíclicos e venlafaxina) [\(11,12\)](#).