

Nota Técnica 94294

Data de conclusão: 08/09/2022 13:37:54

Paciente

Idade: 17 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Viamão/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 94294

CID: F90.0 - Distúrbios da atividade e da atenção

Diagnóstico: 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 50 mg ao dia.

Uso contínuo? -

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: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para tratamento de TDAH o fármaco metilfenidato está disponível na rede pública gaúcha, através do Programa de Medicamentos Especiais da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul [\(18\)](#). A parte autora, contudo, teria apresentado eventos adversos associados com uso do fármaco.

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: -

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 [\(19\)](#). Possui indicação, conforme registro na ANVISA, para tratamento de TDAH em crianças com idade superior a 6 anos, adolescentes e adultos.

Uma meta-análise em rede, publicada em 2018, avaliou a eficácia e segurança dos medicamentos disponíveis para tratamento de TDAH [\(20\)](#). Foram incluídos 82 ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos, totalizando 10.068 crianças e adolescentes com diagnóstico de TDAH acerca dos fármacos anfetaminas (incluindo lisdexanfetamina), 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 $-1,02$ e intervalo de confiança ou IC de 95% de $-1,19$ a $-0,85$), porém pior toleradas (com razão de riscos de 2,30, IC95% de 1,36 a 3,89). É digno de nota que a alternativa disponível pelo SUS, o metilfenidato, também mostrou eficácia superior ao placebo e foi o único medicamento com melhor aceitabilidade do que o placebo. Por outro lado, comparações disponíveis com base nas avaliações dos professores, apenas metilfenidato (SMD $-0,82$, IC95% $-1,16$ a $-0,48$) e modafinil ($-0,76$, IC95% $-1,15$ a $-0,37$) foram mais eficazes do que o placebo. Na comparação direta, com base apenas na diferença de eficácia dos estudos clínicos, as anfetaminas mostraram-se superiores ao metilfenidato na redução dos sintomas (SMD $-0,24$, IC95% $-0,44$ a $-0,05$). As anfetaminas aumentaram significativamente a pressão arterial diastólica em crianças e adolescentes. Os resultados do estudo apontam metilfenidato como primeira escolha para crianças com TDAH. Dentre os efeitos adversos, o uso da lisdexanfetamina apresentou maior probabilidade de distúrbios do sono (39%), perda de apetite (65%) e problemas de comportamento, como irritabilidade (60%) [\(23\)](#). Nessa linha, o NICE recomenda metilfenidato como tratamento de primeira linha para crianças acima de 5 anos e adolescentes. A lisdexanfetamina é recomendada para crianças e adolescentes que fizeram um ensaio de 6 semanas com metilfenidato, em uma dose adequada, e não obtiveram benefícios suficientes em termos de redução dos sintomas e comprometimento associado [\(9\)](#).

Estudo multicêntrico e aberto realizado em pacientes japoneses de 6 a 17 anos com TDAH, avaliou a segurança e eficácia em longo prazo da lisdexanfetamina (53 semanas), por meio de exames médicos regulares para eventos adversos emergentes do tratamento [\(21\)](#). Um total de 104 crianças e adolescentes finalizaram o seguimento. Os eventos adversos mais frequentes relacionados ao tratamento foram diminuição do apetite (73,5%), insônia (39,4%) e diminuição de peso (22,0%). A maioria foram eventos adversos leves. Não foram relatados eventos adversos graves ou mortes.

Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, no momento de criação desta nota e com os dados da prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando os custos de

um ano de uso.

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 agosto de 2022, e com os dados de prescrição juntados ao processo, elaboramos a tabela acima.

Considerando-se que para o desfecho de melhora clínica (avaliado pela escala CGI-I) não houve diferença entre os tratamentos farmacológicos na meta-análises em rede, realizou-se análise de custo-minimização em um horizonte de um ano. Lisdexanfetamina, comparada ao metilfenidato de liberação prolongada e imediata, resultou em custos incrementais anuais de R\$ 1.087,70 e R\$ 2.817,80, respectivamente (15). Ainda, na mesma análise econômica, 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 (22).

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

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

Conclusão

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe parecer desfavorável da CONITEC para incorporação de lisdexanfetamina no tratamento de primeira linha de crianças e adolescentes com diagnóstico de TDAH (15). Contudo, o caso em tela pleiteia a lisdexanfetamina como segunda linha de tratamento. Ou seja, há refratariedade dos sintomas de TDAH ou há intolerância à alternativa disponível pelo SUS (metilfenidato de liberação imediata).

A ausência de alternativas disponíveis no SUS, bem como a eficácia comprovada, justificaria parecer favorável para utilização da lisdexanfetamina como segunda linha de tratamento de crianças com diagnóstico de TDAH. Entretanto, são escassas as informações em laudo médico acerca do evento adverso ocorrido e responsável pela troca de medicações. Diante de novas informações, é possível a retificação de conclusão técnica.

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. Jensen PS. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(12):1073–86.
8. 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.
9. 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>
10. Greenfield B, Hechman L. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Expert Rev Neurother*. 2005;5(1):107–21.
11. 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.
12. 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;
13. 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.
14. 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.
15. 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
16. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Dimesilato de lisdexanfetamina para indivíduos adultos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portaria-conjunta-no-14-pcdt-transtorno-do-deficite-de-atencao-com-hiperatividade.pdf>
17. 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
18. 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>
19. Ermer JC, Pennick M, Frick G. Lisdexamfetamine dimesylate: prodrug delivery,

[amphetamine exposure and duration of efficacy. Clin Drug Investig. 2016;36\(5\):341–56.](#)
20. 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.](#)
21. Ichikawa H, Miyajima T, Yamashita Y, Fujiwara M, Fukushi A, Saito K. [Long-term study of lisdexamfetamine dimesylate in Japanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychopharmacol Rep. 2020;40\(1\):52–62.](#)
22. 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 laudos médicos (Evento 1, LAUDO2, Página 4 e Evento 39, LAUDO2, Página 1), o caso em tela, com 16 anos de idade, possui diagnóstico de distúrbios da atividade e da atenção ou transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Fez uso prévio de metilfenidato, interrompido por eventos adversos não descritos em laudo. Atualmente, encontra-se em uso de lisdexanfetamina 50 mg ao dia com boa resposta terapêutica.

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 [\(6\)](#).

Distúrbios psicológicos associados são comuns no TDAH, ocorrendo em quase 40% dos pacientes [\(7\)](#). Os transtornos mentais mais associados ao TDAH compreendem transtorno desafiador de oposição, transtorno de conduta, depressão, ansiedade, tiques, dificuldades de aprendizado e déficits cognitivos [\(8\)](#).

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 [\(9–14\)](#). Há também a possibilidade de tratamento medicamentoso com estimulantes (anfetaminas, metilfenidato) e não-estimulantes (atomoxetina, bupropiona, antidepressivos tricíclicos e venlafaxina) [\(9,10\)](#).