

Nota Técnica 95197

Data de conclusão: 13/09/2022 17:21:05

Paciente

Idade: 43 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/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 Caxias do Sul

Tecnologia 95197

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: lisdexanfetamina 70mg 1 cp por 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 do estado do Rio Grande do Sul, através do Programa de Medicamentos Especiais da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul ([24](#)).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

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 (25). 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 (26). Foram incluídos 51 ensaios clínicos randomizados e duplo-cego, totalizando 8.131 adultos 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 -0,79 e intervalo de confiança ou IC de 95% de -0,99 a -0,58), porém pior toleradas (com razão de riscos de 3,26, IC95% de 1,54 a 6,92). É digno de nota que a alternativa disponível pelo SUS, metilfenidato, também mostrou eficácia superior ao placebo. Quando comparadas ao metilfenidato, anfetaminas foram responsáveis por 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 (27). Nessa linha, a NICE recomenda metilfenidato ou lisdexanfetamina 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 (28). 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) (29). Há, no entanto, estudo multicêntrico que realizou dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e de fase IV comparando a lisdexanfetamina com metilfenidato de liberação prolongada (30). Nele, adolescentes (de 13 a 17 anos) foram randomizados em dois ensaios distintos: lisdexanfetamina 30–70 mg/dia (n=186), metilfenidato de liberação prolongada 18–72 mg/dia (n=185) ou placebo (n=93), por 8 semanas, em doses flexíveis; e lisdexanfetamina em dose fixa de 70 mg/dia (n=219), metilfenidato de liberação prolongada em dose fixa de 72 mg/dia (n=220) ou placebo (n=110), por seis semanas. Depois do seguimento, avaliou-se melhora no quadro clínico global e alterações em escala de sintomas do TDAH. Em ambos ensaios (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 os medicamentos.

Foi realizada consulta à tabela CMED e considerando os dados de prescrição juntados ao processo, elaborada a tabela acima. 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 janeiro de 2022, o preço máximo de venda ao governo (PMVG 17%) da caixa, contendo 28 cápsulas, é R\$ 310,69. De forma que, anualmente, calcula-se o valor de R\$ 4.349,66.

Considerando que, para o desfecho de melhora clínica, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre metilfenidato e lisdexanfetamina, análise de custo minimização da CONITEC, pressupondo eficácia semelhante das intervenções, resultou em custo incremental anual de R\$ 2.817,80 (18) com a lisdexanfetamina e impacto orçamentário estimado em R\$ 144.848.189,95 pela incorporação da tecnologia, concluindo pela recomendação de não incorporação.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução dos sintomas de TDAH.

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

Conclusão

Tecnologia: DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Em suma, a tecnologia pleiteada está associada à melhora clínica comparável à opção disponível pelo SUS para o diagnóstico alegado CID10 F90.0. No entanto, os documentos médicos disponíveis não caracterizam de forma consistente o quadro clínico da autora, nem o esgotamento das alternativas disponíveis pelo SUS. Além disso, considerando que também há descrição de diagnóstico CID10 F31, não há relato de uso atual ou passado de fármacos de primeira linha para essa condição, que poderiam levar à melhora tanto dos sintomas de humor quanto dos sintomas cognitivos associados.

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. Brent D, Solanto MV, Bukstein O. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Waltham, MA: UpToDate*. 2022.
18. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97–170.
19. Bond DJ, Hadjipavlou G, Lam RW, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24:23-37
20. Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, et al. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry*. 2014;171:1067-73.
21. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I [Internet]. 2016. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf>
22. 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
23. CONITEC. Proposta de Elaboração: 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

24. 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>
25. Ermer JC, Pennick M, Frick G. Lisdexamfetamine dimesylate: prodrug delivery, amphetamine exposure and duration of efficacy. Clin Drug Investig. 2016;36(5):341–56.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em atestado médico apenso aos autos, a parte autora alega diagnóstico de distúrbios da atividade e da atenção para o uso do fármaco pleiteado. O documento cita que a autora é "paciente cronicada do quadro de F31 (transtorno afetivo bipolar), sendo que o acometimento a nível cognitivo foi de tal monta que os sintomas são classificados dentro do CID F90.0, com boa resposta terapêutica ao venivase 70mg/dia. Descreve, ainda, que a autora já utilizou "metilfenidato nas 3 formas de liberação, fluoxetina, sertralina, paroxetina, venlafaxina e bupropiona, com pobre resposta terapêutica". Não há descrição de doses máximas utilizadas, nem de tempo de uso de cada fármaco. Não foram identificadas informações detalhadas acerca do quadro clínico da autora, nem justificativas consistentes para a prescrição do fármaco pleiteado.

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) (11,17).

Nos documentos apensos aos autos, a autora alega como diagnóstico primário o Transtorno Afetivo Bipolar (TAB). O TAB e o TDAH têm vários sintomas que se sobrepõem. Nesse sentido, para estabelecer se há comorbidade entre os dois diagnósticos e se os sintomas cognitivos (como déficit de atenção) presentes não são explicados apenas pela ocorrência de Transtorno Bipolar, se faz necessário investigar se os sintomas de desatenção e hiperatividade estão presentes desde a infância (18). No caso em tela, a descrição sucinta sugere que os sintomas descritos atribuídos ao diagnóstico F90.0 estão relacionados ao diagnóstico primário de TAB. Ainda, mesmo quando há comorbidade entre Transtorno Afetivo Bipolar e TDAH, as evidências disponíveis indicam que o tratamento farmacológico deve ser dirigido à estabilização dos sintomas de TAB, com uso de estabilizadores do humor ou antipsicóticos atípicos (19), e que o uso de psicoestimulantes pode aumentar o risco de sintomas maníacos (20). Nos documentos disponíveis para análise não há informações acerca do uso de tais medicações, consideradas de primeira linha para o diagnóstico de TAB (18, 21).