Nota Técnica 316642

Data de conclusão: 25/02/2025 09:42:01

Paciente

Idade: 35 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 8ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 316642

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 70 mg ao dia por tempo indeterminado.

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: não. 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 [19].

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: 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) desenvolvido com a finalidade de oferecer efeitos terapêuticos de longa duração e, com isso, reduzir o risco de abuso do medicamento [20]. Possui indicação, conforme registro na ANVISA, para tratamento de TDAH e de 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 (SMD –0,79, IC95% –0,99 a –0,58), porém pior toleradas (OR 3,26, IC95% 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 desfecho 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.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DIMESILATO LISDEXANFETAMINA	DE70 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28	13	R$ 328,09	R$ 4.265,17

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Em consulta à tabela CMED no site da ANVISA em abril de 2024, no momento da criação desta nota, e com os dados da prescrição médica juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano do medicamento pleiteado, considerando o de menor custo.
Segundo a avaliação realizada pela CONITEC, o custo anual do tratamento com lisdexanfetamina (considerando o período de titulação de 28 dias [7 dias com dose de 30 mg e 21 dias com dose de 50 ou 70 mg] e o período de manutenção com doses de 50 ou 70 mg) é de R$ 3.333,89 (R$ 2.839,06 - 3.446,31). Além disso, ao considerar os custos e consequências do tratamento de TDAH em adultos de 18 a 55 anos, obteve-se uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 61.563,36 por cada ano adicional de vida ajustado pela qualidade. Portanto, o tratamento de TDAH em adultos com dimesilato de lisdexanfetamina não foi considerado custo-efetivo. O impacto orçamentário incremental do primeiro ano foi estimado em 4,97 bilhões (17).
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda como primeira linha de tratamento a lisdexanfetamina ou metilfenidato. Além disso, o comitê apontou que os estimulantes funcionam de forma mais rápida do que os não-estimula

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução dos sintomas de TDAH em comparação com o placebo e equiparável à alternativa disponível no SUS, metilfenidato.

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

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 adultos 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 refratariedade ao metilfenidato, fornecido pelo Estado do Rio Grande do Sul, e que a lisdexanfetamina apresenta a eficácia e segurança comprovadas por evidência de 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.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médico psiquiatra, a parte autora encontra-se em acompanhamento psiquiátrico por diagnóstico de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (Evento 1, ATESTMED4, Página 1). Possui comorbidade com Transtorno Depressivo Recorrente e com Dependência Química. Fora previamente tratado com metilfenidato, interrompido por "piorar o quadro de ansiedade, depressão e aumento da volição pelas drogas psicoativas". Foi-lhe, então, prescrita combinação de paroxetina 25 mg ao dia e

de lisdexanfetamina 70 mg ao dia. A presente avaliação técnica versará sobre o pleito de lisdexanfetamina no tratamento de TDAH.

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 (psicoterapias), 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 (primeira linha de tratamento - anfetaminas, metilfenidato) e não-estimulantes (atomoxetina, bupropiona, antidepressivos tricíclicos e venlafaxina) [11,12].