

Dimesilato de lisdexanfetamina para indivíduos adultos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração dos Estudos

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia - (NATS-INC)

Márcia Gisele Santos da Costa

Carlos Magliano

Cláudia Vieira Lima

Matheus Piccin Padilla

Marisa Santos

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Pollyana Teresa Cirilo Gomes - CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Nayara Castelano Brito - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Stéfani Sousa Borges - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Iouly – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo, que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de tratamento para TDAH em adultos	13
Figura 2. Fluxograma da seleção das evidências pelo grupo avaliador.....	21
Figura 3. Forest plot dimesilato de lisdexanfetamina X placebo para o desfecho gravidade dos sintomas de TDAH avaliado pelo médico	23
Figura 4. Forest plot dimesilato de lisdexanfetamina X placebo para o desfecho gravidade dos sintomas de TDAH avaliado pelos participantes	24
Figura 5. Forest plot dimesilato de lisdexanfetamina X placebo para o desfecho proporção de pacientes que alcançaram redução igual ou maior que 30% na gravidade dos sintomas e um CGI-I score de 1 ou 2.....	24
Figura 6. Forest plot dimesilato de lisdexanfetamina X placebo para o desfecho proporção de participantes retirados do estudo por eventos adversos.....	25
Figura 7. Árvore de Decisão utilizada para avaliação econômica do dimesilato de lisdexanfetamina	32
Figura 8. Análise de sensibilidade unidirecional com gráfico de tornado.....	37
Figura 9. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo	38
Figura 10. Gráfico de curva de aceitabilidade conforme disposição a pagar após com 1000 simulações de Monte Carlo	38
Figura 11. Análise de sensibilidade – cenários alternativos da AIO do dimesilato de lisdexanfetamina.....	41
Figura 12. Análise de sensibilidade – cenários alternativos da AIO do dimesilato de lisdexanfetamina.....	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia	14
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	15
Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante .	16
Quadro 4. Análise do grupo avaliador sobre os estudos apresentados pelo demandante	18
Quadro 5. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo avaliador	19
Quadro 6. Avaliação dos estudos selecionados pelo grupo avaliador	22
Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	28
Quadro 8. Estimativa de custos no manejo do paciente (tratamento padrão) elaborado pelo grupo avaliador.....	33
Quadro 9. Estimativa de custos no tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina elaborado pelo grupo avaliador	34
Quadro 10. Parâmetros do estudo de avaliação econômica elaborado pelo grupo avaliador.....	35
Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com TDAH.	43



LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Bases de dados e respectivas estratégias de busca utilizadas pelo grupo avaliador	19
Tabela 2. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com TDAH acima de 18 anos com dimesilato de lisdexanfetamina, comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE	26
Tabela 3. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo grupo avaliador.....	36
Tabela 4. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.....	41
Tabela 5. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 19, de acordo com a origem.....	47
Tabela 6. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 19, no formulário técnico-científico.....	47
Tabela 7. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.....	50
Tabela 8. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 19, de acordo com a origem.....	52
Tabela 9. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 19, no formulário técnico-científico.....	52

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO.....	10
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	10
	4.2 Tratamento recomendado	11
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	14
	5.1 Preço proposto para incorporação	15
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	16
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	16
	6.2 Evidência Clínica	19
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	23
	Desfecho 1 – Melhora clínica.....	23
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	25
	Desfecho 1 – Participantes retirados do estudo por qualquer evento adverso.....	25
	6.3 Certeza geral das evidências (GRADE).....	25
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	27
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	28
	7.1 Avaliação econômica	28
	7.2 Impacto orçamentário	39
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	42
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	43
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	45
12.	CONSULTA PÚBLICA.....	45
	12.1 Contribuições técnico-científicas	46
	12.2 Contribuições sobre experiência ou opinião.....	52
	12.3 Avaliação global das contribuições	57
12	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	57
13	DECISÃO	57
14	REFERÊNCIAS	58
15	ANEXOS	63
	Anexo I – Escala <i>Adult Self-Reported Scale</i> (ASRS) – adaptação transcultural.....	63
	Anexo II – Escala <i>Conners’ adult ADHD rating scale</i> (CAARS) – exemplo de um dos questionários.....	64



Anexo III – Estratégias de buscas utilizadas pelo demandante.....	65
Anexo IV – Avaliação da qualidade metodológica da RS ¹³ pelo AMSTAR2.....	66
Anexo V – Estimativa de custos no tratamento de eventos adversos realizada pelo demandante.....	70

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 26/10/2020 pela Takeda Pharma Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento de pacientes adultos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH)], visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: dimesilato de lisdexanfetamina (LDX).

Indicação: Pacientes adultos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade.

Demandante: Takeda Pharma Ltda.

Introdução: O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos neuropsiquiátricos mais comuns e se manifesta ainda na infância podendo persistir na vida adulta em até 60% a 70% dos casos, sendo mais frequente no sexo masculino e tendo como sintomas hiperatividade, impulsividade ou desatenção, que podem se manifestar em diferentes graus de comprometimento e intensidade. Em adultos, é comum haver o comprometimento de funções executivas e a disregulação emocional é frequente. Em relação à prevalência do TDAH, um estudo epidemiológico nos EUA encontrou que 4,4% dos adultos entre 18 e 44 anos de idade possuíam o transtorno, e outro, 3,4% (variando de 1,2 a 7,3%) internacionalmente. O tratamento do TDAH é complexo e inclui intervenções sociais, psicológicas e comportamentais. O Brasil ainda não possui um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o manejo de pacientes com TDAH.

Pergunta: Dimesilato de lisdexanfetamina é eficaz e seguro para o tratamento de adultos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade comparado ao placebo?

Evidências clínicas: Para esta avaliação foi utilizada uma revisão sistemática elaborada pela Colaboração Cochrane com o objetivo de avaliar eficácia e segurança das anfetaminas no tratamento de adultos com TDAH, a qualidade metodológica foi avaliada como alta pela ferramenta AMSTAR2. O risco de viés dos estudos primários foi avaliado como incerto pelos autores da revisão. A qualidade da evidência foi avaliada pela ferramenta GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*). Dimesilato de lisdexanfetamina é mais eficaz que placebo na redução da gravidade dos sintomas de TDAH avaliado por médicos (DMP -1,06, IC 95% -1,26; -0,85 – equivalente a uma redução na gravidade dos sintomas > 35%, os estudos apresentam heterogeneidade moderada $I^2 = 40\%$). Um estudo com 61 participantes avaliou a proporção de participantes que alcançaram uma redução de pelo menos 30% na gravidade dos sintomas de TDAH e uma pontuação na escala CGI-I (do inglês *Clinical Global Impression of Improvement*) de 1 ou 2 e RR 2,54 (IC 95% 1,34; 4,82).

Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de custo-utilidade com modelo de árvore de decisão, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Como os estudos são de curto prazo (em média 5 semanas), os dados de custo e utilidade foram extrapolados para o período da análise. Como independente da faixa etária (18 a 55 anos) os efeitos permanecem constantes, o horizonte temporal foi de 1 ano. Como o SUS não tem tratamento medicamentoso incorporado, o comparador foi placebo. Foram estimados os custos médicos diretos. Aplicada uma taxa de desconto de 5%. Adotou-se um limiar de aproximadamente 1 PIB (cerca de 32.000,00). O custo incremental foi de R\$ 3.258,94 e o QALY incremental de 0,05. A razão de custo efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 61.563,36.

Análise de impacto orçamentário: A AIO resultou em um impacto orçamentário de cerca de R\$ 7,67 bilhões no primeiro ano, variando de R\$ 6,88 bilhões a R\$ 12,77 bilhões nos cenários alternativos propostos. O impacto orçamentário incremental do primeiro ano foi estimado em 4,97 bilhões.

Experiências internacionais: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), a *Scottish Medicines Consortium* (SMC) e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), recomendaram o dimesilato de lisdexanfetamina como opção terapêutica para o tratamento para a TDAH quando a resposta ao tratamento anterior com metilfenidato for considerada clinicamente inadequada. Já a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) não recomendou a lisdexanfetamina em razão de não haver evidências suficientes de que a lisdexanfetamina oferece uma vantagem terapêutica em comparação com alternativas mais baratas.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Detectaram-se quatro medicamentos potenciais para a TDAH em adultos: centanafadine, SHP465 (Mydayis®), viloxazina (Supernus®) e TRN-110. O centanafadine é um medicamento de uso oral que está sendo desenvolvido em formulação de liberação sustentada. É um agente não estimulante com ação tripla de inibição na recaptção de norepinefrina, dopamina e serotonina, numa proporção de 1:6:14, respectivamente. O medicamento foi testado em adultos com TDAH em dois estudos clínicos concluídos no ano de 2020, que avaliaram a

eficácia e segurança de diferentes doses do centanafadine contra placebo. Além disso, está em andamento um ensaio clínico de fase 3 cujo objetivo é aferir a eficácia e tolerabilidade. O SHP465 (Mydayis®) tem indicação em bula para o tratamento de pacientes com TDAH a partir de 13 anos de idade. A viloxazina está em fase de pré-registro no FDA para o tratamento de pacientes com TDAH de 6 a 17 anos. O TRN-110 é um medicamento oral de liberação prolongada que está em desenvolvimento para o tratamento de crianças e adultos com TDAH. Com relação à lisdexanfetamina, localizou-se no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI), a patente PI 040792-6, depositada em 2004, concedida em 2017 e que estará vigente até 21/02/2027.

Considerações finais: Os resultados encontrados mostram que o dimesilato de lisdexanfetamina é mais eficaz do que o placebo para o tratamento de curto prazo de TDAH. Na revisão sistemática utilizada como base para este parecer os resultados foram consistentes em todas as análises que foram realizadas usando diferentes definições de eficácia e modelos estatísticos. As evidências foram avaliadas como de baixa qualidade. A maioria dos estudos tem um número pequeno de participantes e o período de acompanhamento da maior parte é curto. Diante disso, a possibilidade de que a eficácia do dimesilato de lisdexanfetamina em adultos com TDAH seja menor após o tratamento a longo prazo não pode ser descartada e deve ser estudada por meio de ensaios clínicos com um longo período de acompanhamento. O dimesilato de lisdexanfetamina não melhora a retenção no tratamento. Uma outra revisão sistemática concluiu que a tecnologia é menos eficaz e menos bem tolerada em adultos do que em crianças e adolescentes.

Recomendação preliminar: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 95ª Reunião Ordinária, no dia 04 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento de pacientes adultos com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) no SUS. Os membros da Conitec consideraram o número pequeno de participantes da maioria dos estudos primários, o curto tempo de acompanhamento (máximo 20 semanas), o grau de confiança das evidências (avaliado como baixo e muito baixo) e o elevado impacto orçamentário para a tomada de decisão. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: Foram recebidas 67 contribuições, sendo 13 técnico-científicas e 54 sobre experiência ou opinião. A grande maioria destas discordou da recomendação inicial da Conitec. A Takeda Pharma Ltda., demandante e importadora do medicamento, reiterou a necessidade do funil populacional (exclusão de hipertensos e percentual da população alvo que recebe tratamento medicamentoso) para o cálculo do impacto orçamentário, que foi utilizado para realização de nova estimativa. A nova AIO resultou em um impacto orçamentário de cerca de R\$ 738 milhões no primeiro ano, variando de R\$ 400 milhões a R\$ 998 milhões nos cenários alternativos propostos. O impacto orçamentário incremental do primeiro ano foi estimado em 478 milhões. Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que não foram apresentadas novas evidências que mudassem seu entendimento sobre o tema. Dessa maneira, não houve motivos para alterar sua recomendação preliminar, a qual foi desfavorável à incorporação do dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em pacientes adultos no SUS.

Recomendação final da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 97ª Reunião Ordinária, no dia 05 de maio de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em pacientes adultos. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 605/2021.

Decisão: Não incorporar o dimesilato de lisdexanfetamina para indivíduos adultos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme Portaria nº 20, publicada no Diário Oficial da União nº 103, Seção 1, página 118, em 2 de junho de 2021.



4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos neuropsiquiátricos mais comuns e se manifesta ainda na infância podendo persistir na vida adulta em até 60% a 70% dos casos, sendo mais frequente no sexo masculino e tendo como sintomas hiperatividade, impulsividade ou desatenção, que podem se manifestar em diferentes graus de comprometimento e intensidade^{1,2}. Esses sintomas afetam as funções cognitivas, acadêmicas, comportamentais, emocionais e sociais do indivíduo. Em adultos, é comum haver o comprometimento de funções executivas e a desregulação emocional é frequente³. Exemplos de déficits no funcionamento executivo incluem problemas de organização e planejamento, iniciar tarefas e permanecer focado nessas tarefas e automonitoramento, ou seja, acompanhar o que se está fazendo⁴.

O TDAH pode levar a prejuízos escolares, ao aumento de acidentes de trânsito, ao abuso de substâncias psicoativas e à maior frequência de gravidez na adolescência ou de infecções sexualmente transmissíveis. De forma geral, o indivíduo com TDAH pode apresentar desempenho abaixo do esperado, alcançar escolaridade menor, e apresentar maior probabilidade de desemprego, insucesso profissional, e problemas de relacionamento interpessoal no trabalho³. Adultos com TDAH tendem a apresentarem constantes mudanças de emprego⁵. Um estudo dinamarquês avaliou, com um estudo de coorte passivo por meio de registros, as mortes associadas ao TDAH e encontrou que indivíduos com TDAH apresentavam taxa de mortalidade superior à população geral (5,85 versus 2,21 por 100.000 habitantes), sendo os acidentes uma das principais causas de óbito⁶.

Em relação à prevalência do TDAH, um estudo epidemiológico nos EUA encontrou que 4,4% dos adultos entre 18 e 44 anos de idade possuíam o transtorno⁵, e outro, 3,4 % (variando de 1,2 a 7,3%) internacionalmente¹. No Brasil, um estudo seccional utilizando os dados de uma coorte em Pelotas buscou estimar a prevalência de diversas desordens mentais, e os autores encontraram uma prevalência de 4,5% de TDAH em adultos jovens de 22 anos de idade⁷. A diferença entre os valores encontrados nos estudos pode ser parcialmente explicada pela variação do critério diagnóstico, sendo este fundamentalmente clínico, já que não existe um marcador biológico específico.

O diagnóstico é o resultado da análise de informações obtidas de várias fontes e em diversas situações, incluindo desde a queixa feita no consultório do profissional até as informações obtidas mediante entrevistas e escalas com os pais ou responsáveis, os professores e a anamnese⁸. Os Manuais de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM sigla em inglês para *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), vem sendo utilizados para auxílio do diagnóstico. Os sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade são os elementos definidores do diagnóstico de TDAH.

Existem vários questionários que utilizam os critérios da DSM-V e que são utilizados para rastreio, avaliação da gravidade e sintomas e acompanhamento de tratamento. Dentre eles a escala de Impressão Clínica Global de Melhoria (CGI-I do inglês *Clinical Global Impression of Improvement*) desenvolvida para avaliar a gravidade dos



sintomas e a resposta ao tratamento. Destaca-se para o manejo de adultos, a *Adult Self-Report Scale (ASRS)* elaborada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que foi desenvolvida para adaptar os sintomas listados no DSM-V para o contexto da vida adulta⁹. A escala ASRS possui 18 itens, os itens de 1 a 9 se referem a sintomas de desatenção, e os itens 10 a 18 aos sintomas de hiperatividade e impulsividade (Anexo I). A ASRS é adaptada para várias populações¹⁰.

Outro questionário bastante utilizado é o *Conners' adult ADHD Rating Scale (CAARS)*, que avalia o paciente antes ou durante o tratamento de TDAH, apesar de ser mais longo que os outros instrumentos, ele fornece uma avaliação detalhada dos sintomas mais relevantes (Anexo II). O CAARS tem dois formatos: o de autorrelato e o de relato do observador (ou seja, o profissional de saúde que usualmente faz o diagnóstico e tratamento de TDAH). A confiabilidade e validade do CAARS são consideradas satisfatórias, entretanto, como pode identificar erroneamente indivíduos com outros problemas psicológicos como tendo TDAH, não deve ser o único método de diagnóstico¹¹.

A existência de outras comorbidades tais como depressão, ansiedade e abuso de substâncias é frequente em pacientes com TDAH e deve ser investigada. Nos EUA, um estudo evidenciou que adultos com TDAH têm mais chance de terem essas comorbidades do que a população geral⁵. Além disso, um estudo também mostrou uma relação dose-resposta entre TDAH e número de comorbidades, isto é, quanto mais sintomas de TDAH, maior o número de comorbidades¹. A presença de comorbidades influencia o tratamento, desta forma identificá-las pode ser fundamental para o sucesso do tratamento.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento do TDAH é complexo e inclui intervenções sociais, psicológicas e comportamentais. O Brasil ainda não possui um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o manejo de pacientes com TDAH.

Para a maioria dos adultos com TDAH sem comorbidades, a primeira linha de tratamento são as anfetaminas, em vez de outros medicamentos ou terapia cognitivo-comportamental. Na persistência dos sintomas substituir por metilfenidato, constituindo a segunda linha de tratamento, atomoxetina, bupropiona, ou antidepressivos tricíclicos (como nortriptilina), obedecendo esta ordem de opções¹¹.

Para pacientes com condições clínicas específicas são recomendadas as seguintes alternativas como tratamento de primeira linha¹¹:

- ✓ Para adultos com TDAH e histórico de transtorno (abuso) por uso de estimulantes, o tratamento recomendado seria com atomoxetina que é eficaz para o TDAH e tem pouco ou nenhum potencial de abuso.
- ✓ Em adultos com TDAH e um transtorno ativo por uso de estimulantes, o transtorno deve ser tratado primeiro, e a estabilização aguda deve ser alcançada antes do início da farmacoterapia para TDAH.

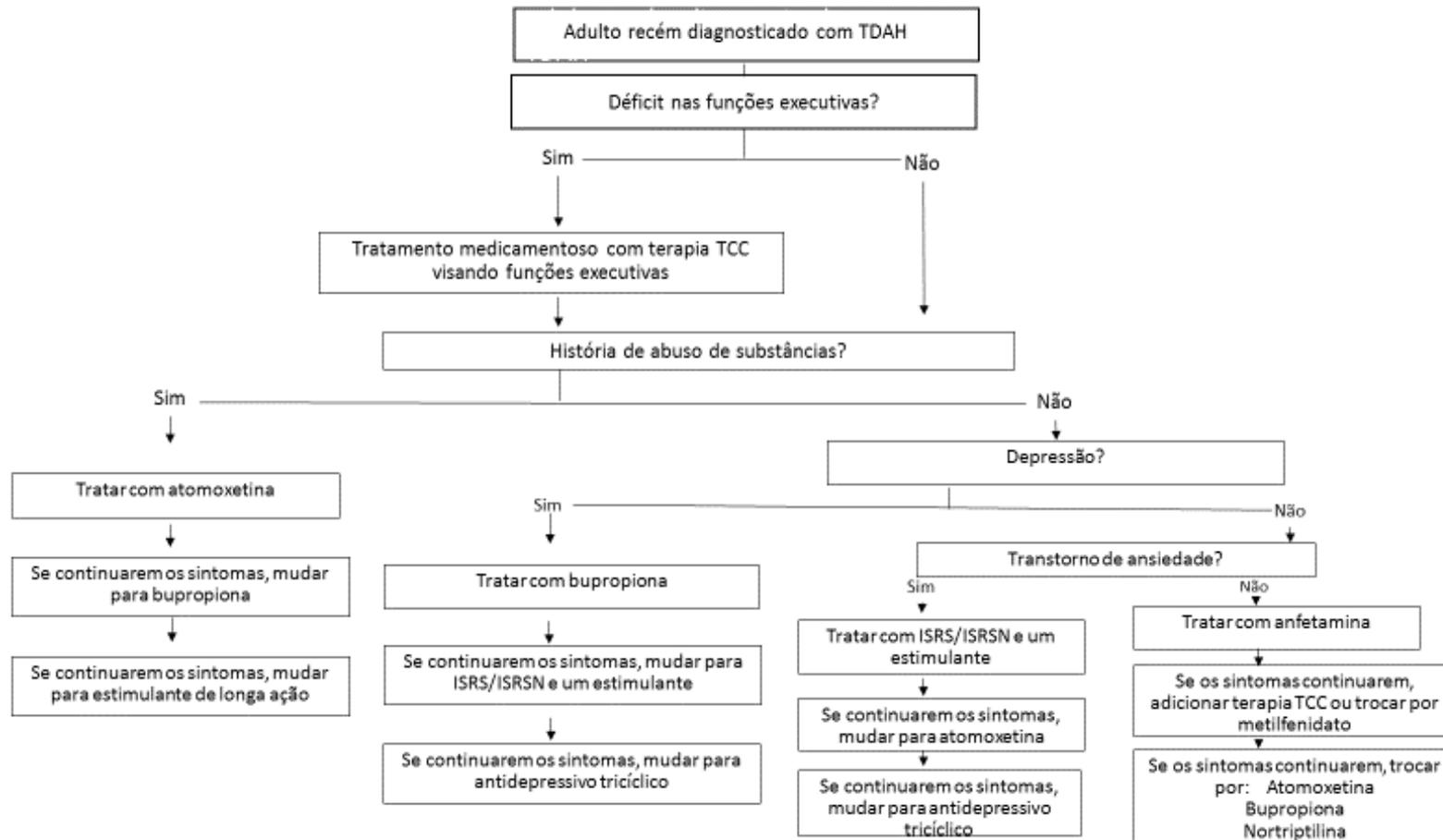


- ✓ Para adultos com TDAH e depressão concomitante, o tratamento com bupropiona tem evidência de eficácia tanto em pacientes com TDAH quanto em pacientes com depressão; assim, a polifarmácia pode ser evitada ou limitada.
- ✓ Para adultos com TDAH e transtornos de ansiedade generalizada ou social concomitantes, o tratamento consiste na combinação de estimulante e um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS – sertralina, paroxetina, citalopram, fluoxetina). O ISRS deve ser iniciado primeiro, e o estimulante adicionado após melhora dos sintomas de ansiedade. Os pacientes devem ser monitorados para a síndrome da serotonina (condição potencialmente fatal que resulta do aumento da atividade serotoninérgica do sistema nervoso central que normalmente está relacionada a fármacos. Os sintomas podem incluir mudanças no estado mental, hipertermia e hiperatividade autonômica e neuromuscular).
- ✓ Para adultos com TDAH com déficits proeminentes no funcionamento executivo (definido como ações autodirecionadas necessárias para escolher metas e executar ações para o cumprimento dessas metas, por exemplo: memória de trabalho, mudança de tarefa, automonitoramento, iniciar uma atividade e autoinibição), o tratamento medicamentoso (geralmente anfetaminas) é complementado pela terapia cognitivo-comportamental (TCC) visando o funcionamento executivo. A TCC pode ser usada como monoterapia em pacientes internados para os quais os medicamentos são contraindicados ou que preferem psicoterapia.

Como os efeitos negativos do TDAH diferem entre os adultos, o médico deve ajudar o paciente a determinar quando o medicamento é necessário. Alguns adultos podem precisar de medicamentos para atividades profissionais, outros para atividades educacionais e outros para todas as atividades. Alguns adultos podem precisar de estimulantes por um período limitado de tempo, enquanto outros podem precisar deles indefinidamente¹¹.

No Brasil, estão aprovados pela Anvisa os seguintes medicamentos para TDAH: dimesilato de lisdexanfetamina (Venvanse®); metilfenidato de ação curta (Ritalina®), metilfenidato de ação prolongada (Concerta® e Ritalina LA®) e atomoxetina (Strattera®).

Em uma revisão sobre tratamento de TDAH disponível na base de informações médicas, *UpToDate*, foi proposto o algoritmo de tratamento (traduzido e apresentado na Figura 1) que resume a abordagem para selecionar o tratamento para TDAH em adultos descrita acima¹¹.



TDAH = transtorno de déficit de atenção/hiperatividade; TCC = terapia cognitivo-comportamental; ISRS = inibidor seletivo de recaptação da serotonina; ISRSN = inibidor seletivo de recaptação da serotonina-norepinefrina;

Figura 1. Algoritmo de tratamento para TDAH em adultos¹¹

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O dimesilato de lisdexanfetamina pertence a classe das anfetaminas, substâncias sintéticas que estimulam o sistema nervoso central. É um pró-fármaco da dextroanfetamina (d-anfetamina). É absorvida no trato gastrointestinal, sendo hidrolisada nas células do sangue à d-anfetamina (responsável pela atividade do fármaco)¹³.

Seu mecanismo de ação caracteriza-se pelo bloqueio da recaptação da dopamina e pelo aumento da liberação de dopamina e noradrenalina, estimulando o sistema nervoso central e favorecendo o aumento da atenção e a diminuição da impulsividade e da hiperatividade em pacientes com TDAH. A descrição técnica da tecnologia encontra-se no Quadro 1¹³.

Quadro 4. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	dimesilato de Lisdexanfetamina
Nome comercial	Venvanse®
Apresentação	Cápsulas de 30,50 e 70 mg (embalagem com 28 comprimidos)
Detentor do registro	Shire Farmacêutica Brasil Ltda.
Fabricante	Shire Farmacêutica Brasil Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	1. Transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade (TDAH) como parte do programa de tratamento do TDAH; 2. Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) em adultos.
Indicação proposta	Para o tratamento de pacientes adultos (18 a 55 anos) com TDAH.
Posologia e Forma de Administração	Dose recomendada: iniciar com 30 mg uma vez ao dia pela manhã (com ou sem alimentos). A critério médico as doses diárias poderão ser aumentadas em 20 mg em intervalos de 7 dias. A dose máxima recomendada é de 70 mg por dia. Em pacientes renais a dose máxima é de 50 mg/ dia. As cápsulas devem ser ingeridas inteiras ou podem ser abertas e todo seu conteúdo dissolvido em alimentos pastosos ou líquidos (água ou suco de laranja).
Patente	Nº PI0410792 concedida para composto de anfetamina resistente à dependência, válida até 27 de fevereiro de 2027 (informação do relatório do demandante).

Fonte: Bula Venvanse¹³

Contraindicações: pacientes com arteroesclerose avançada; doença cardiovascular sintomática; hipertensão moderada a grave; hipertireoidismo; hipersensibilidade conhecida ou reação de idiosincrasia a aminas simpatomiméticas; glaucoma; estados de agitação; pacientes com histórico de abuso de drogas; e durante ou dentro do prazo de 14 dias após a administração de inibidores da monoamina oxidase (podem ocorrer crises hipertensivas)¹³.

Cuidados e Precauções: Eventos cardiovasculares graves: morte súbita, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio foram reportados em adultos que faziam uso de medicamentos estimulantes na dose usual de TDAH. Os medicamentos

estimulantes causam um aumento moderado na pressão arterial média (cerca de 2-4 mmHg) e na frequência cardíaca média (cerca de 3-6 bpm) e, individualmente, pode haver aumentos maiores. Recomenda-se cautela ao tratar pacientes cujas condições médicas subjacentes possam ser comprometidas por aumentos na pressão arterial ou na frequência cardíaca, como por exemplo, naqueles com hipertensão pré-existente, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recente ou arritmia ventricular¹³.

Eventos adversos:

- Muito comum ($\geq 10\%$): diminuição do apetite, insônia, dor de cabeça,
- Comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): ansiedade, labilidade emocional, bruxismo, tontura, inquietação, tremor, disgeusia, taquicardia, palpitação, diarreia, constipação, dor abdominal, náusea, vômito, hiperidrose, erupção cutânea, irritabilidade, fadiga, tremor, aumento de pressão arterial, redução de peso, e disfunção erétil.
- Incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 0,1\%$): hipersensibilidade, agitação, logorreia (compulsão para falar), diminuição da libido, depressão, tique, disforia, euforia, hiperatividade psicomotora, dermatilomania, mania, sonolência, discinesia, visão turva, fenômeno de Raynaud, dispnéia, urticária, dor no peito, piroxia,
- Incidência não conhecida (que não pode ser estimada): reação anafilática, episódios psicóticos, alucinação, agressão, convulsão, midríase, diplopia, cardiomiopatia, hepatite eosinofílica, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson¹³.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 5. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Cápsulas de 30 mg	R\$ 7,58, incluindo impostos	R\$ 7,83 por unidade	R\$ 7,71, em 14/01/2021
Cápsulas de 50 mg	R\$ 9,19, incluindo impostos	R\$ 9,50 por unidade	R\$ 9,42, em 14/01/2021
Cápsulas de 70 mg	R\$ 9,19, incluindo impostos	R\$ 9,50 por unidade	R\$ 9,28, em 14/01/2021

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED); acesso em 14/01/2021, disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>

³ Menor valor de compra realizada em 2020 pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS); acesso em 14/01/2021, disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Takeda Pharma Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do dimesilato de lisdexanfetamina (Ven vase®), para o tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em adultos, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto Nacional de Cardiologia realizou a avaliação crítica do documento principal do demandante e fez as seguintes considerações com base no Formulário para Avaliação da Qualidade de Pareceres Técnico-Científicos (PTC) constante das Diretrizes Metodológicas de elaboração de Pareceres Técnico-Científicos¹⁴:

A pergunta estruturada (acrônimo PICO apresentado no Quadro 3) não descreve os desfechos de interesse. Estes foram relacionados no texto: escores de melhorias dos sintomas da doença por meio de avaliação clínica e do paciente; dados de qualidade de vida; eventos adversos (comuns e graves) e descontinuação por evento adverso.

Quadro 6. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH)
Intervenção (tecnologia)	dimesilato de lisdexanfetamina
Comparador	Placebo
Desfechos (Outcomes)	Desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade
Tipo de estudo	Ensaio clínico, estudos observacionais, estudos econômicos e revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise)

Pergunta: "Dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) é efetivo e seguro para o tratamento de adultos com TDAH?"

A busca foi realizada em 12/03/2020 com base na pergunta PICO estruturada no Quadro 3 e por meio de estratégia de busca nas bases: The Cochrane Library, MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scopus (Anexo III), e foi relatada uma busca suplementar para consulta em outras fontes da literatura que não foram discriminadas. Os estudos foram selecionados pelo demandante independente do ano de publicação e idioma.

No dossiê encaminhado pelo demandante não foram declarados os conflitos de interesse. Não foi apresentado um resumo executivo em linguagem não-técnica. Informações preliminares: tanto autores como revisores externos estão identificados apenas pelo nome da empresa (pág. 1 do Documento Principal).

O demandante relata a realização de uma Revisão Sistemática (RS) para avaliação da evidência, sem detalhar se a seleção de estudos e extração de dados foi feita por pares. Descreve que foram incluídos 27 estudos (4 RS e 23 estudos primários), porém são apresentados os principais aspectos metodológicos e resultados das 4 RS e de 19 estudos primários de um total de 23 (Tabela 2, páginas 33-36 do relatório do demandante). Não foram apresentadas medidas de resultado apropriadas (razão de risco, razão de chance, intervalo de confiança, ou outros) para a maioria dos estudos primários. Foram apresentadas as metanálises do desfecho principal de cada uma das RS. Não foi realizada avaliação da qualidade metodológica das RS. Os autores não discutiram os resultados encontrados (apenas apresentaram os achados), nem fizeram comentários com relação às limitações.

Os principais resultados das quatro RS selecionadas pelo demandante são apresentados a seguir:

- a) Castells et al.¹⁵: o objetivo foi realizar RS com metanálise para avaliar eficácia e segurança de anfetaminas (dexanfetamina, lisdexanfetamina e sais mistos de anfetaminas) no tratamento de adultos com TDAH. Os resultados para lisdexanfetamina foram: redução dos sintomas da doença (diferença de média padronizada – DMP -1,06 [IC 95% -1,26; -0,85]) e proporção de pacientes que descontinuaram por eventos adversos foi similar na comparação com placebo (RR 1,79 [IC 95% 0,72; 4,42]).
- b) Maneeton et al.¹⁶: o objetivo foi realizar RS com metanálise para avaliar eficácia e tolerabilidade da lisdexanfetamina em comparação ao placebo em pacientes adultos com TDAH. A variação média nos escores ADHD-RS (escala de classificação do TDAH, do inglês *ADHD Rating Scale*) foram favoráveis à lisdexanfetamina comparada
ao placebo (DMP -0,97 [IC 95% -1,15; -0,78]) assim como a taxa de resposta ao tratamento (RR 1,99 [IC95% 1,50; 2,63]).
- d) Stuhec et al.¹⁷: o objetivo foi comparar a eficácia e tolerabilidade de lisdexanfetamina, sais mistos de anfetamina, modafinil e metilfenidato com placebo em adultos com TDAH. Foi observada uma alta taxa de eficácia da lisdexanfetamina (medido pela escala global de melhora clínica) (DMP - 0,89 [IC 95% -1,09; -0,70]).
- e) Lenzi et al.¹⁸: o objetivo foi estimar a eficácia de lisdexanfetamina, atomoxetina, metilfenidato e anfetaminas em adultos com TDAH e desregulação emocional. Todos os medicamentos foram associados a melhora de sintomas, inclusive lisdexanfetamina (DMP -0,34 [IC 95% -0,55; -0,12])

Os estudos apresentados pelo demandante concluíram que o dimesilato de lisdexanfetamina está associado a redução dos sintomas de TDAH e a eventos adversos mais frequentes, entre eles, boca seca, dor de cabeça e insônia. Os estudos incluídos nas RS de Maneeton et al, Stuhec et al e Lenzi et al são basicamente os mesmos e estão inseridos na de Castell et al, o que não justifica a inclusão de todas as 4 RS.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema único de Saúde (CONITEC) elaborou um escopo para um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o diagnóstico e tratamento de TDAH, cuja Enquete (nº 20 de 2019) ficou disponível para opiniões e sugestões da sociedade no período de 04 a 25 de novembro de 2019. O

documento final ainda não está disponível. No período de 05 a 25 de janeiro de 2021 esteve em consulta pública o Relatório de Recomendação da CONITEC “Metilfenidato e lisdexanfetamina para indivíduos com transtorno do déficit de atenção com hiperatividade”, cuja população alvo foram crianças e adolescentes com TDAH entre 6 e 17 anos, com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, tendo em vista a fragilidade das evidências (baixa/muito baixa qualidade) que sustentam a eficácia e segurança do tratamento, bem como o elevado recurso financeiro apresentado na análise de impacto orçamentário (AIO).

Vale ressaltar que os estudos utilizados nas outras 3 revisões sistemáticas^{16,17,18}, já constam da revisão de Castells et al.¹⁵. A análise do grupo avaliador sobre os estudos selecionados pelo demandante está descrita no Quadro 4.

Quadro 7. Análise do grupo avaliador sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação do grupo de análise crítica	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Castells et al., 2018 (RS)	X	
Maneeton et al., 2014 (RS)		Resultados com base em 5 estudos que estão incluídos na revisão de Castells et al.
Stuhec et al., 2019 (RS)		Resultados com base em 3 estudos que estão incluídos na revisão de Castells et al.
Lenzi et al., 2018 (RS)		Resultados com base em 3 estudos que estão incluídos na revisão de Castells et al.
Adler et al., 2008		Estudo incluído na RS da Cochrane (Castells et al., 2018).
Adler et al., 2009		Mesma população de Adler et al., 2008.
Adler et al., 2013		Estudo incluído na RS da Cochrane (Castells et al., 2018).
Adler et al., 2017		Desfechos. Estudo avaliou eficácia e duração do efeito do dimesilato de lisdexanfetamina e validade e confiabilidade de escalas de avaliação do medicamento.
Biederman et al., 2012		Estudo incluído na RS da Cochrane (Castells et al., 2018).
Brams et al., 2011		Mesma população de Brams et al., 2012.
Brams et al., 2012		Estudo incluído na RS da Cochrane (Castells et al., 2018)
Brown et al, 2010		Estudo avaliou apenas a função executiva após 4 semanas de tratamento.
DuPaul et al., 2012		Estudo incluído na RS da Cochrane (Castells et al., 2018).
Faraone et al., 2012		O objetivo do estudo foi avaliar o efeito dose resposta do dimesilato de lisdexanfetamina.
Hammerness et al., 2013		Estudo quase-experimental para avaliar o efeito da tecnologia na função pulmonar e cardiovascular.
Kollins et al., 2014		Estudo incluído na RS da Cochrane (Castells et al., 2018).
Mattingly et al., 2013		Análise <i>pós hoc</i> de 2 estudos: Adler et al., 2008 e Weisler et al., 2009
Setyawan et al., 2013		Comparador são outras terapias medicamentosas.
Waxmonsky et al., 2014		Estudo incluído na RS da Cochrane (Castells et al., 2018)
Weisler et al., 2009		Estudo sem comparador com população do Adler et al 2008.
Wigall et al., 2010		Estudo incluído na RS da Cochrane (Castells et al., 2018).
Wigall et al., 2011		Mesma população de Wigall et al., 2010.
Zimovetz et al., 2018		Avaliação econômica.

RS= Revisão Sistemática

6.2 Evidência Clínica

O Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto Nacional de Cardiologia realizou uma nova busca na literatura por artigos científicos, em 23 de dezembro de 2020, sem restrição de data e idioma, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema.

Quadro 8. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo avaliador.

População	Pacientes adultos (18 a 55 anos) com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH)
Intervenção (tecnologia)	dimesilato de lisdexanfetamina
Comparador	Placebo
Desfechos (Outcomes)	Melhora clínica (redução de 30% ou mais na gravidade dos sintomas pelas escalas de avaliação), adesão ao tratamento Eventos adversos (proporção de pacientes por evento ou interrupção de tratamento por evento)

Pergunta: “Dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) é eficaz e seguro para o tratamento de adultos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) comparado ao placebo?”

As estratégias de buscas e respectivas bases consultadas encontram-se descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Bases de dados e respectivas estratégias de busca utilizadas pelo grupo avaliador.

Base de dados	Estratégia de busca
MEDLINE	((adult[MeSH Terms]) OR (adult*[Title/Abstract])) AND (("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[MeSH Terms] OR "Attention Deficit Disorders with Hyperactivity"[Title/Abstract] OR "Attention Deficit Hyperactivity Disorders"[Title/Abstract] OR "Attention Deficit-Hyperactivity Disorder"[Title/Abstract] OR "Attention Deficit-Hyperactivity Disorders"[Title/Abstract] OR "Deficit-Hyperactivity Disorder, Attention"[Title/Abstract] OR "Disorder, Attention Deficit-Hyperactivity"[Title/Abstract] OR "Disorders, Attention Deficit-Hyperactivity"[Title/Abstract] OR "ADDH"[Title/Abstract] OR "Hyperkinetic Syndrome"[Title/Abstract] OR "Attention Deficit Hyperactivity Disorder"[Title/Abstract] OR "Attention Deficit Disorder"[Title/Abstract] OR "Attention Deficit Disorders"[Title/Abstract] OR "Deficit Disorder, Attention"[Title/Abstract] OR "Deficit Disorders, Attention"[Title/Abstract] OR "Disorder, Attention Deficit"[Title/Abstract] OR "Disorders, Attention Deficit"[Title/Abstract] OR "Brain Dysfunction, Minimal"[Title/Abstract] OR "Minimal Brain Dysfunction"[Title/Abstract])) AND (((((((((((Lisdexamfetamine Dimesylate[MeSH Terms]) OR ("Dimesylate, Lisdexamfetamine"[Title/Abstract])) OR ("Lis-dexamfetamine Dimesylate"[Title/Abstract])) OR ("Lis dexamfetamine Dimesylate"[Title/Abstract])) OR ("Vyvanse"[Title/Abstract])) OR ("Elvanse"[Title/Abstract])) OR ("Lisdexamfetamine"[Title/Abstract])) OR ("NRP104"[Title/Abstract])) OR ("NRP-104"[Title/Abstract])) OR ("NRP 104"[Title/Abstract]))
EMBASE	‘attention déficit disorder’ AND lisdexanfetamine
Cochrane Reviews	"lisdexamfetamine dimesylate" in Title Abstract Keyword
LILACS	TDAH [Palavras] and lisdexanfetamina [Palavras]

Avaliação da qualidade

A revisão sistemática foi avaliada por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews - AMSTAR2*.

Elegibilidade

Como critério de inclusão, foram priorizadas revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase III ou IV com metanálises, comparando dimesilato de lisdexanfetamina com placebo, em adultos com idade entre 18 a 55 anos com TDAH. Foram incluídos estudos com intervenções conjuntas ao uso de psicoterapias ou outras abordagens não farmacológicas, desde que presentes nos braços do comparador.

Foram excluídos estudos de braço único, do tipo antes e depois, ECR fase I e II, estudos de extensão e análises *post hoc*, revisões narrativas, estudos de validação de instrumentos, protocolos de ECR e RS, resumos de congresso.

Resultados

O fluxograma de seleção dos artigos após a nova busca encontra-se descrito na Figura 2.

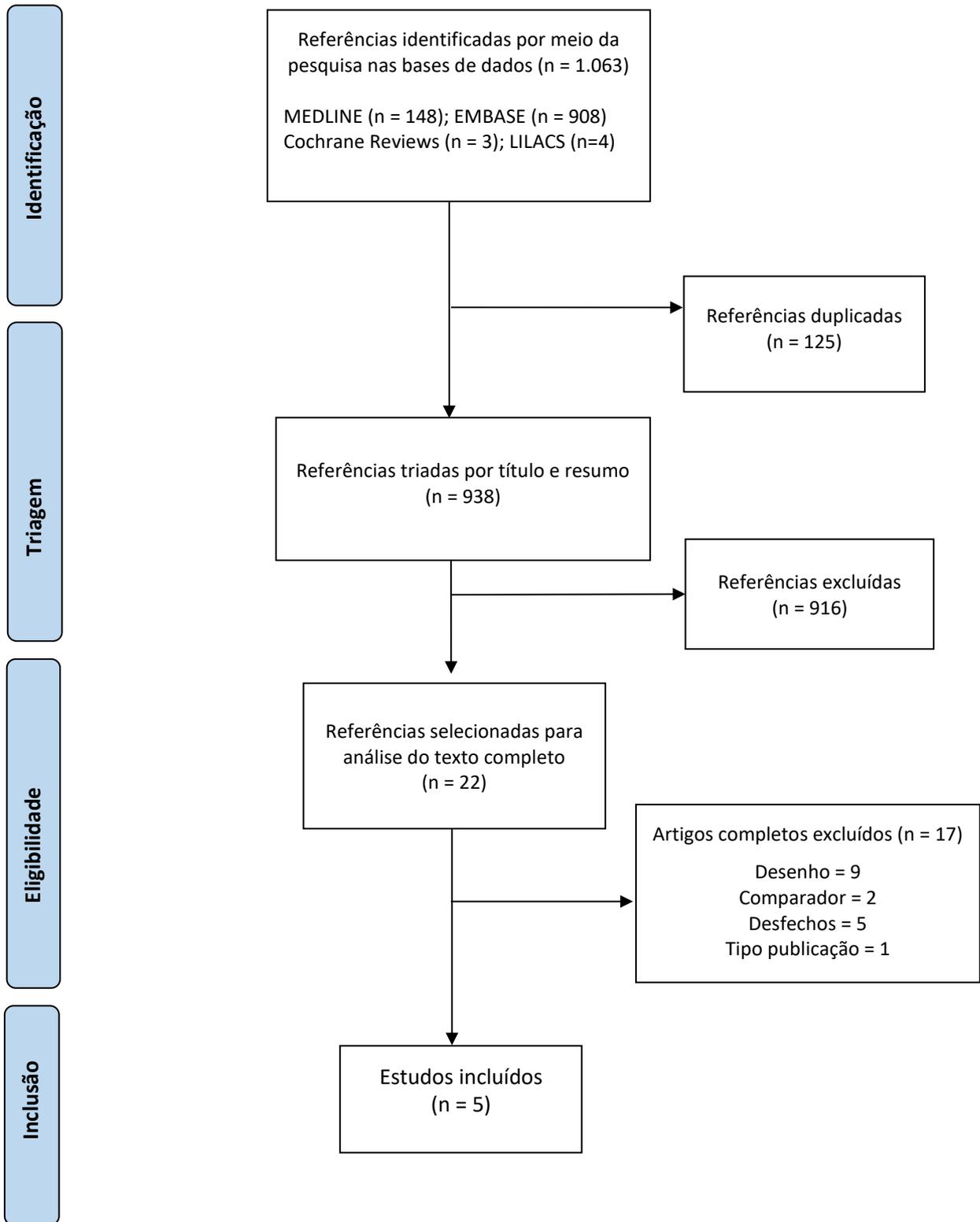


Figura 2. Fluxograma da seleção das evidências pelo grupo avaliador.

Dentre os cinco artigos selecionados apenas um foi incluído nesta análise. Os artigos excluídos e os motivos da exclusão estão descritos no quadro 6.

Quadro 6. Avaliação dos estudos selecionados pelo grupo avaliador.

ESTUDOS SELECIONADOS	AVALIAÇÃO	
	INCLUÍDOS	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
Castells et al., 2018 ¹⁵	X	
Cortese et al., 2018 ¹⁹		RS avaliou desfechos para o grupo das anfetaminas. Para lisdexanfetamina fez apenas uma análise post-hoc de tolerância comparado a placebo e outras anfetaminas.
Weisler et al., 2017 ²⁰		Estudo incluído na RS de Castells et al.
Elliot et al., 2020 ²¹		Estudo incluído na RS de Castells et al.
Stuhec et al., 2019 ¹⁷		RS cujos estudos estão incluídos na RS de Castells et al.

Para esta avaliação foi utilizada uma revisão sistemática elaborada pela Colaboração Cochrane¹⁵ com o objetivo de avaliar eficácia e segurança das anfetaminas no tratamento de adultos com TDAH. Foram analisados ensaios clínicos randomizados, cuja população avaliada foram adultos acima de 18 anos de idade com TDAH diagnosticado por critérios padronizados, comparando anfetaminas (anfetamina, dextroanfetamina, dimesilato de lisdexanfetamina, ou mistura de sais de anfetaminas) em qualquer dose com placebo ou uma intervenção ativa. Dentre os desfechos avaliados estão os propostos pelo grupo revisor. No método foi proposto uma análise de subgrupo por tipo de anfetamina.

Um total de dezenove estudos foram incluídos na síntese qualitativa e metanálise, destes nove estudos avaliaram especificamente o dimesilato de lisdexanfetamina. A duração dos nove estudos variou de uma a vinte semanas. Apenas 2 estudos duraram mais de oito semanas. Todos foram financiados pela indústria farmacêutica.

Os autores consideraram todos eles incertos ou com alto risco de viés em pelo menos um domínio da ferramenta "Risco de viés" da Cochrane. Para todos os estudos, o risco de viés de performance e detecção foi considerado como sendo incerto porque é provável que os participantes ou médicos tivessem detectado o medicamento, dados os efeitos comportamentais de anfetaminas (comparados ao placebo). Além disso, o viés de atrito é provável em vários estudos, e a possibilidade de um efeito residual não pode ser descartada em estudos usando um desenho *cross-over*. O risco de viés destes nove estudos foi considerado incerto segundo avaliação dos autores da RS.

A qualidade metodológica da RS foi avaliada pelo grupo avaliador como alta pela ferramenta AMSTAR 2 (Anexo IV).

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Desfecho 1 – Melhora clínica

Para o desfecho melhora clínica foi considerado a redução de 30% ou mais na gravidade dos sintomas pelas escalas de avaliação (GCI-I, ASRS, CAARS).

a) dimesilato de lisdexanfetamina é mais eficaz que placebo na redução da gravidade dos sintomas de TDAH avaliado por médicos (DMP -1,06, IC 95% -1,26; -0,85 – equivalente a uma redução na gravidade dos sintomas > 35%, os estudos apresentam heterogeneidade moderada $I^2 = 40\%$, Figura 3)

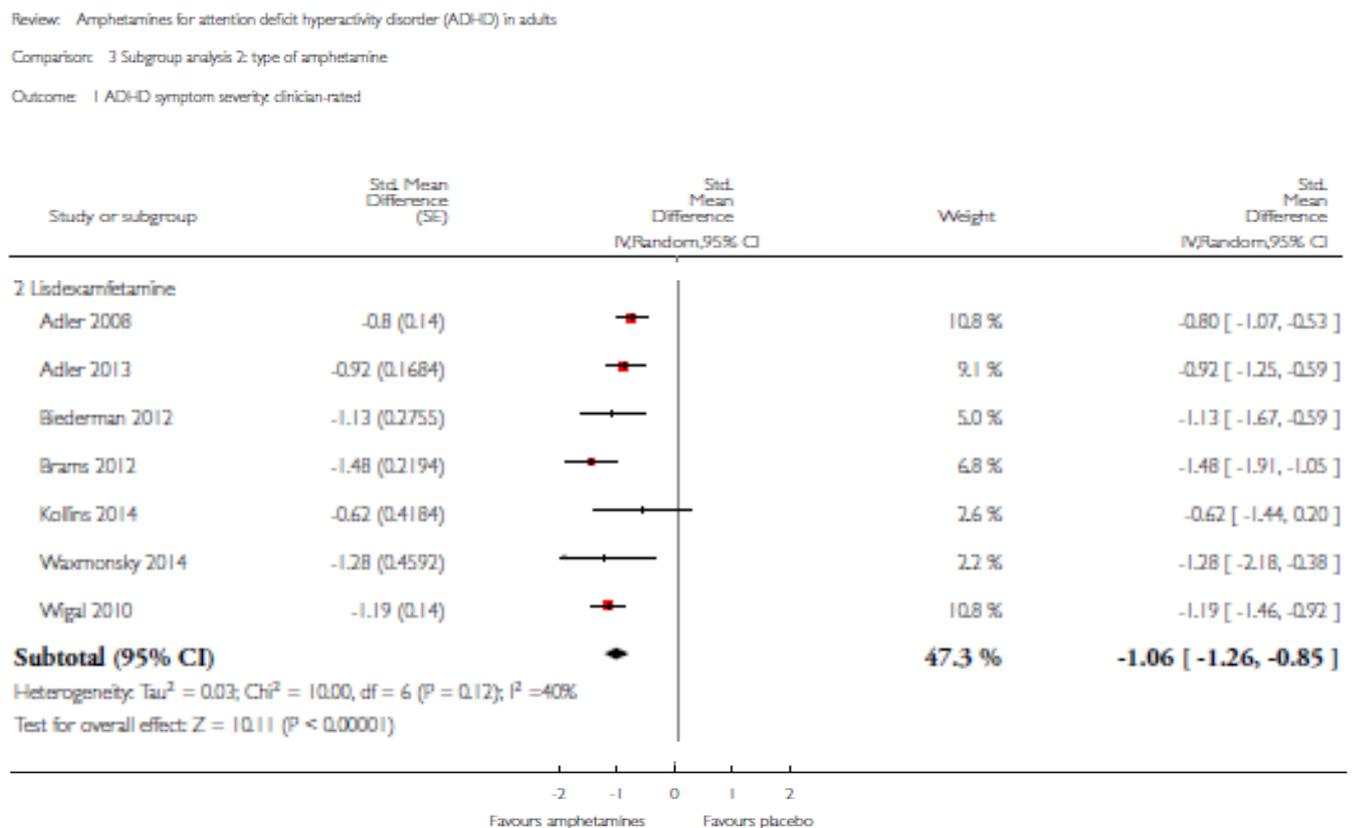


Figura 3. Forest plot dimesilato de lisdexanfetamina X placebo para o desfecho gravidade dos sintomas de TDAH avaliado pelo médico.

b) As evidências sugerem que dimesilato de lisdexanfetamina é mais eficaz que placebo na redução da gravidade dos sintomas de TDAH avaliado pelos participantes (DMP -0,33, IC 95% -0,65; -0,01; três estudos, 67 participantes, os estudos não apresentam heterogeneidade $I^2 = 0\%$, Figura 4)

Review: Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults

Comparison: 3 Subgroup analysis 2: type of amphetamine

Outcome: 2 ADHD symptom severity: patient-rated

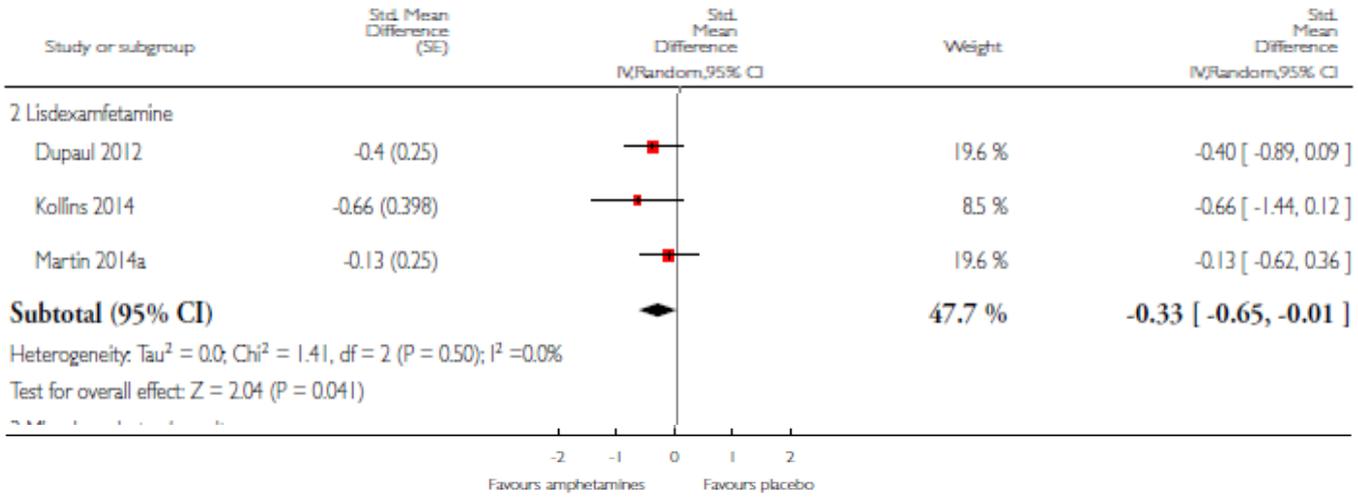


Figura 4. Forest plot dimesilato de lisdexanfetamina X placebo para o desfecho gravidade dos sintomas de TDAH avaliado pelos participantes.

c) Um estudo com 61 participantes avaliou a proporção de participantes que alcançaram uma redução de pelo menos 30% na gravidade dos sintomas de TDAH e uma pontuação CGI-I de 1 ou 2. RR 2,54 (IC 95% 1,34; 4,82) (Figura 5).

Review: Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults

Comparison: 1 Amphetamines vs placebo for adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults

Outcome: 7 Proportion of participants achieving a reduction $\geq 30\%$ in severity of ADHD symptoms and a CGI-Improvement score of 1 or 2

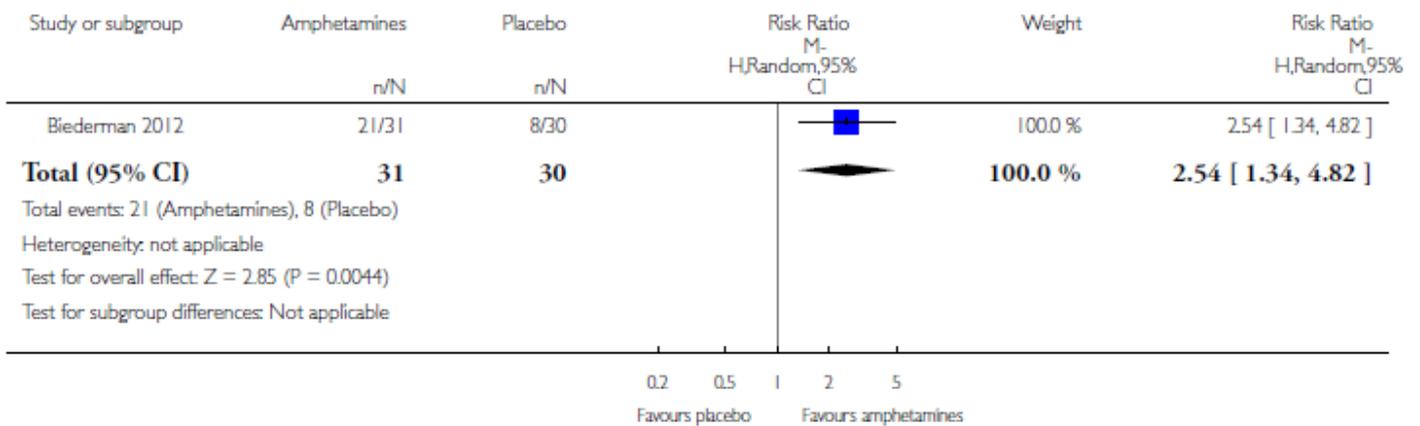


Figura 5. Forest plot dimesilato de lisdexanfetamina X placebo para o desfecho proporção de pacientes que alcançaram redução igual ou maior que 30% na gravidade dos sintomas e um CGI-I escore de 1 ou 2.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Desfecho 1 – Participantes retirados do estudo por qualquer evento adverso

A proporção de participantes que desistiram do estudo (intolerantes ao tratamento) devido a qualquer evento adverso foi maior no grupo das anfetaminas do que no grupo do placebo, sem significância estatística (RR 1,79, IC 95% 0,72 a 4,42; Figura 6). Sem heterogeneidade estatística ($I^2 = 0\%$).

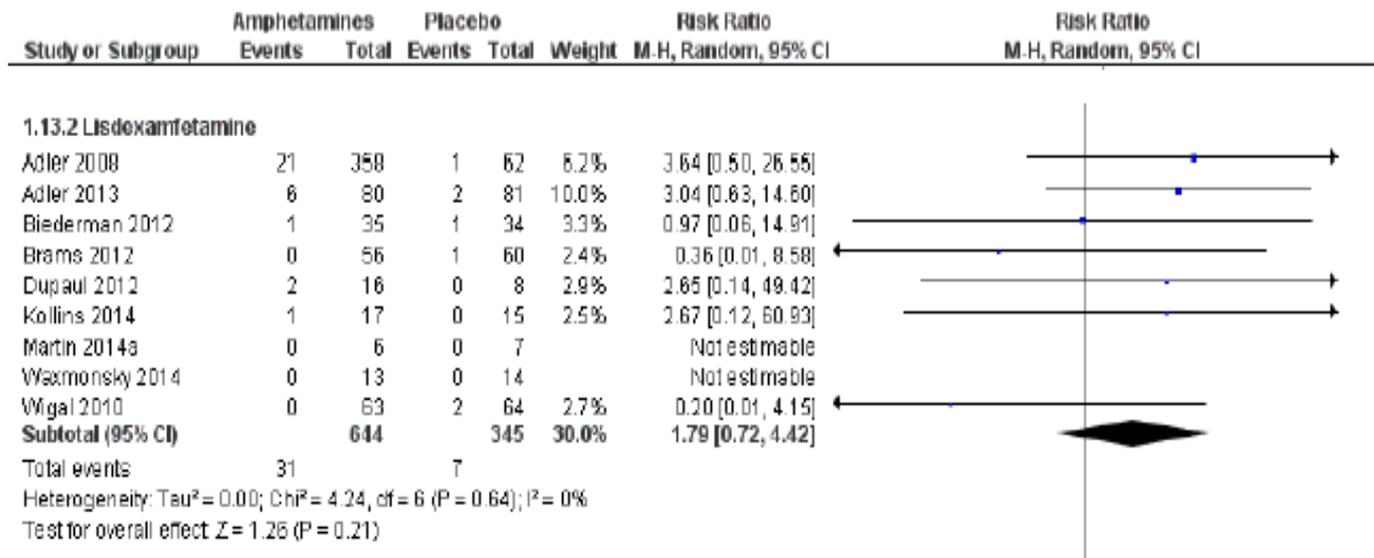


Figura 6. Forest plot dimensilato de lisdexanfetamina X placebo para o desfecho proporção de participantes retirados do estudo por eventos adversos.

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza das evidências foi avaliada pelo grupo avaliador como baixa para o desfecho de redução na gravidade dos sintomas por médicos e pacientes e como muito baixa para o desfecho proporção de pacientes que desistiram do estudo por eventos adversos, utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*².

² Gopalakrishna, Gowri, et al. "Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable." *Journal of clinical epidemiology* 67.7 (2014): 760-768.

Tabela 2. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com TDAH acima de 18 anos com dimesilato de lisexanfetamina, comparado a placebo, a partir da metodologia grade.

Autor(es):

Pergunta: Dimesilato de lisexanfetamina comparado a placebo para transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos

Contexto:

Bibliografia:

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	dimesilato de lisexanfetamina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Gravidade dos sintomas de TDAH: avaliado por médicos (seguimento: variação 1 semanas para 10 semanas; avaliado com: Escalas ADHD- RS-IV e CAARS)												
7	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	grave	não grave	não grave	forte associação	618	326	-	Ver comentário	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Gravidade dos sintomas de TDAH: avaliado por pacientes (seguimento: variação 1 semanas para 4 semanas; avaliado com: escala CAARS)												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	59	57	-	Ver comentário	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Proporção de pacientes que abandonaram o estudo devido a qualquer evento adverso (avaliado com: Proporção de pacientes que abandonaram o estudo x Total de pacientes)												
9	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	644	345	-	Ver comentário	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

CI: Confidence interval

Explanations

- a. A certeza da evidência foi rebaixada em dois níveis devido ao risco incerto de viés de detecção e de desempenho (não está claro se o cegamento pode ser alcançado em estudos controlados com placebo, dados os poderosos efeitos comportamentais das anfetaminas), alto risco de viés de atrito (grande proporção de participantes descontinuaram o tratamento ou diferenças entre grupos de estudo nas taxas de descontinuação) e alto risco de outros vieses (como a possibilidade de efeito de transferência em estudos cross-over sem uma fase de washout).
- b. A certeza da evidência foi rebaixada em um nível devido ao risco incerto de viés de detecção e de desempenho (não está claro se o cegamento pode ser alcançado em estudos controlados com placebo, dados os poderosos efeitos comportamentais das anfetaminas) e alto risco de outros vieses (como a possibilidade de efeito de transferência em estudos de cross-over sem uma fase washout).
- c. A certeza da evidência foi rebaixada em um nível devido à imprecisão porque o IC de 95% é bastante amplo, indicando que o efeito da intervenção para este resultado pode variar de moderado a grande benefício.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os resultados encontrados mostram que o dimesilato de lisdexanfetamina é mais eficaz do que o placebo para o tratamento de curto prazo de TDAH¹⁵. Na RS utilizada como base para este parecer os resultados foram consistentes em todas as análises que foram realizadas usando diferentes definições de eficácia e modelos estatísticos.

As evidências foram avaliadas como de baixa qualidade. A maioria dos estudos tem um número pequeno de participantes e o período de acompanhamento da maior parte dos estudos é de cerca de cinco semanas¹⁵. Os estudos incluídos foram de curta duração, durando em média apenas 5,3 semanas. Tal fato chama a atenção primeiro, porque TDAH é um distúrbio crônico, e o tratamento farmacológico geralmente é administrado durante longos períodos; segundo porque a gravidade tende a diminuir com a idade^{22,23}; terceiro, alguns estudos sugerem que a eficácia dos medicamentos usados para tratar o TDAH tendem a diminuir progressivamente ao longo tempo^{24,25,26}. Portanto, dado que a maioria dos estudos incluídos foram de curta duração, a possibilidade de que a eficácia do dimesilato de lisdexanfetamina em adultos com TDAH seja menor após o tratamento a longo prazo não pode ser descartada e deve ser estudada por meio de ensaios clínicos com um longo período de acompanhamento.

Independente do avaliador (médico ou participante), dimesilato de lisdexanfetamina não melhora a retenção no tratamento, desfecho avaliado sem significância estatística¹⁵.

Uma outra revisão sistemática¹⁹ concluiu que a tecnologia é menos eficaz e menos bem tolerada em adultos do que em crianças e adolescentes. Em uma metanálise em rede para o desfecho abandono por eventos adversos em adultos os autores concluíram que a tolerabilidade das anfetaminas é menor do que placebo (OR 3,26 IC 95% 1,54; 6,92)¹⁹.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 7 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	dimesilato de lisdexanfetamina X placebo (ambos associados ao tratamento padrão – manejo do paciente)	Adequado
População em estudo e Subgrupos	Indivíduos adultos (18 a 55 anos) com TDAH	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	QALY	Adequado
Horizonte temporal	3 anos	Adequado
Taxa de desconto	5% (custos e benefícios)	Adequado
Perspectiva da análise	SUS	Adequado
Medidas da efetividade	% de pacientes que descontinuaram e % de pacientes respondedores ao tratamento	Dados do estudo de Mattingly et al., 2013, que foi uma análise <i>pos hoc</i> de 2 estudos.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Utilidades dos respondedores = 0,82 Utilidade não respondedores = 0,68	Dados do estudo de Matza et al, 2014 ²⁷ . Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Manejo dos pacientes, tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina e eventos adversos. (dados do estudo de Braun et al., 2013 ²⁸)	A quantificação de recursos no manejo do paciente não levou em consideração a realidade de atendimento nas unidades de saúde brasileiras (por ex. 20 atendimentos ambulatoriais e 5 consultas com psiquiatra no ano??). O custo do medicamento foi estimado em mg, sendo que o fornecimento é por comprimido.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado
Método de modelagem	Árvore de decisão	Adequado
Pressupostos do modelo	Titulação medicamento em 28 dias; mesma eficácia para qualquer faixa etária; eficácia do tratamento não farmacológico é equivalente a do placebo; desconsiderado o impacto de eventos adversos na qualidade de vida; desfechos clínicos dos estudos a curto prazo foram considerados os mesmos para um ano; utilidades e custos dos pacientes que	O demandante não variou a dose do medicamento no período de titulação como preconizado em bula (manteve dose constante de 30 mg nos 28 dias, quando na realidade esta dose é acrescida de 20 mg a cada semana, até otimização da mesma – dose máxima de 70 mg). Ele relata que a eficácia do tratamento não farmacológico é igual a do placebo, que os



	interromperam o tratamento no período de titulação foram estimados como a mistura de 50%/50% de respondedores e não respondedores; assumiu-se que todas as descontinuações foram por eventos adversos; custos de eventos adversos incorrem em apenas um ano do horizonte temporal; pacientes que descontinuem o tratamento farmacológico são alocados no não farmacológico, porém com eficácia considerada nula.	pacientes que descontinuem o tratamento farmacológico são alocados no tratamento padrão porém, com eficácia nula
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise univariada determinística de todos os parâmetros do modelo	Os limites inferior e superior de dez dos treze parâmetros foram estimados por premissa ou variação de mais ou menos 10% a partir do caso base o que não é recomendado uma vez que alguns parâmetros não irão condizer com a realidade. Variar a dose do período de titulação abaixo de 30 mg não é coerente uma vez que esta é a dose mínima recomendada. Além da persistência no erro de variar as doses em apresentações do medicamento que não condizem com a realidade (27mg, 54,3 mg, 60,1 mg???)

O demandante apresenta o resultado da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) no valor de R\$ 49.495,75, um valor de disposição a pagar de R\$ 90.000,00. Além disso ele apresenta um valor presente líquido (*net monetary benefit - NMB*), calculado multiplicando a disposição a pagar pelo QALY incremental e subtraindo o custo incremental, no valor de R\$ 6.632,78. O *NMB* é uma estatística resumida que representa o valor de uma intervenção em termos monetários quando um limite de disposição para pagar por uma unidade de benefício (por exemplo, uma medida de resultado de saúde ou QALY) é conhecido. O demandante utilizou um modelo de árvore de decisão proposto por Zimovetz et al²⁹. Foram feitas as seguintes ressalvas aos pressupostos do modelo proposto pelo demandante:

- As medidas de efetividade (% de pacientes que descontinuaram- 8% e % de pacientes respondedores ao tratamento-82,6%) foram extraídos do estudo de Mattingly et al. que foi uma análise *pos hoc* de outros 2 estudos que não atende aos critérios de exigibilidade proposto pelo grupo avaliador. Os dados do comparador (placebo) foram calculados a partir do RR de resposta clínica estimado em outra RS¹⁷ e as medidas de efetividade já citadas.
- A adaptação para realidade brasileira do custo mensal do manejo de pacientes foi feita paenas no custo por procedimento, sendo a frequência mensal de consultas e atendimentos baseadas em estimativas de um estudo alemão²⁸, que segundo opinião dos avaliadores, estão superestimadas ocasionando um aumento de cerca de 33%.
- O demandante não variou a dose do medicamento no período de titulação como preconizado em bula para estimar custo de tratamento (manteve dose constante de 30 mg nos 28 dias, quando na realidade



esta dose é acrescida de 20 mg a cada semana, até otimização da mesma – dose máxima de 70 mg), ocasionando uma redução de cerca de 32% no custo do período de titulação.

- Para efeito de custo de tratamento as estimativas foram feitas considerando doses em mg (57,3mg), o que não ocorre na prática em que são dispensadas cápsulas na apresentação comercial.
- Foi adotado o pressuposto que a eficácia do tratamento não farmacológico é igual a do placebo, e que os pacientes que descontinuem o tratamento farmacológico são alocados no tratamento padrão, porém com eficácia nula. Na opinião do grupo avaliador, os pacientes que descontinuem são alocados no tratamento padrão e com a eficácia do tratamento padrão.
- Utilizar uma variação fixa de 10% para mais ou para menos em quase todos os parâmetros na análise de sensibilidade provoca inconsistências, como por exemplo limite inferior de dose em 27 mg e superior em 60,1 mg quando a apresentação comercial são cápsulas de 30, 50 e 70 mg.

Tendo em vista as críticas ao modelo do demandante relatadas, foi feita uma nova avaliação econômica pelo grupo avaliador.

Avaliação econômica conduzida pelo grupo avaliador

Foi proposto uma avaliação econômica do tipo custo-utilidade. Apesar de ser uma doença crônica, o tratamento farmacológico tem por objetivo o controle dos sintomas graves, sendo relevantes a tolerabilidade e a adesão ao tratamento. Sendo assim o modelo de árvore de decisão proposto pelo demandante a partir do modelo desenvolvido por Zimovetz et al.²⁹ foi considerado adequado para esta avaliação.

População

População adulta entre 18 e 55 anos com diagnóstico de TDAH.

Intervenção

Dimesilato de lisdexanfetamina associado ao tratamento padrão (manejo do paciente).

Comparador

Placebo associado ao tratamento padrão (manejo do paciente).

Dado de efetividade

Anos de vida ajustados pela qualidade – QALY (do inglês *quality-adjusted life years*).

Perspectiva da análise

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde em todas as esferas de financiamento (União, estados e municípios). Para tanto, foi considerada a aplicação de fatores de ajuste dos valores de reembolso de procedimentos, conforme descrição na seção de dados de custos.

Horizonte temporal

Apesar dos estudos serem de curto prazo, e se tratar de uma doença crônica, o horizonte temporal considerado foi de 1 ano, uma vez que os custos e a efetividades são constantes independente da faixa etária.

Taxa de desconto

Aplicada taxa de desconto anual de 5% ao ano para custos e benefícios, conforme preconizado nas Diretrizes Metodológicas para Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde.

Caso base

Coorte hipotética de indivíduos adultos (18 a 55 anos) com diagnóstico de TDAH. No braço submetido ao tratamento farmacológico, os pacientes foram titulados no período de um mês (primeira semana com dose diária inicial de 30 mg, com aumento de 20mg a cada semana subsequente não ultrapassando a dose diária máxima de 70 mg), avaliando-se a tolerância ao medicamento. Os indivíduos tolerantes serão submetidos a doses constantes de 50 ou 70mg nos meses subsequentes, ao longo de todo horizonte temporal, correspondendo a coorte de respondedores. Os intolerantes e os não respondedores ao tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina permanecem em tratamento padrão (manejo não farmacológico dos pacientes). No braço placebo foram considerados apenas os indivíduos respondedores e não respondedores. O esquema do modelo é apresentado na Figura 7.

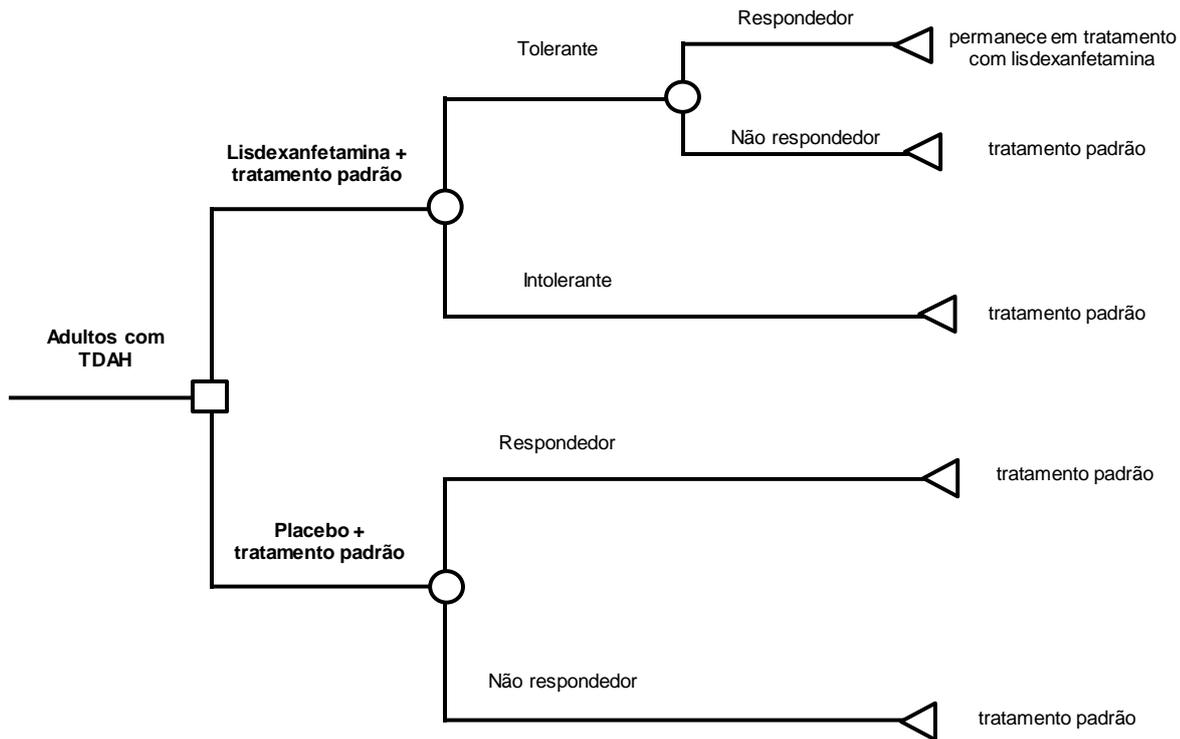


Figura 7. Árvore de Decisão utilizada para avaliação econômica do dimesilato de lisdexanfetamina.

Fonte: adaptado do modelo descrito por Zimovetz et al., 2016²⁹

Pressupostos do modelo

1. Tratamento padrão corresponde a psicoterapia (sem medicamentos).
2. A etapa de titulação do dimesilato de lisdexanfetamina corresponde aos braços de tolerantes e intolerantes. Duração de 28 dias, com a primeira semana fazendo 30mg e nas 3 semanas subsequentes passando a doses de 50 e 70 mg.
3. Proporção de pacientes tolerantes ao tratamento foi estimado a partir do dado da análise de participantes retirados do estudo por eventos adversos.
4. Como no SUS não há uma alternativa terapêutica incorporada para o tratamento do TDAH, assumiu-se o pressuposto que o tratamento será pela vida toda.
5. Apesar dos estudos disponibilizarem evidências de curto prazo, assumiu-se que as mesmas correspondem a um período de 1 ano e perduram por todo horizonte da análise.
6. Os custos dos pacientes intolerantes foram estimados como a média entre os custos dos respondedores e não respondedores.
7. Foi utilizada a estimativa de custos com tratamento de eventos adversos feita pelo demandante no valor anual de R\$ 24,38 por paciente. Este valor foi considerado apenas uma vez (um ano) no modelo.

Estimativas de custos

O custo dos procedimentos foi estimado pela tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP)³. Ressaltamos que os valores disponibilizados se referem a contribuição apenas do ente Federal, sendo necessários ajustes de acordo com os percentuais médios de contrapartida dos demais entes federados, que variam de 61% a 69% nos procedimentos relacionados à Atenção curativa em regime de internação e Atenção curativa em regime de hospital-dia, respectivamente³⁰. Sendo assim, foi aplicada um “fator de ajuste médio” de 2,84 no preço do procedimento conforme cálculo preliminar baseado no documento Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional³⁰. O preço da tecnologia (dimesilato de lisdexanfetamina) foi estimado a partir do proposto pelo demandante.

O custo anual do manejo do paciente foi estimado para um ano a partir do estudo de Braun et al²⁸, adaptado a realidade do SUS conforme a experiência do grupo avaliador (Quadro 8). Não foram contabilizados os dias em atendimento ambulatorial como feito pelo demandante, pois o grupo avaliador entende que o atendimento ambulatorial corresponde as consultas médicas. O atendimento hospitalar no entendimento do grupo avaliador corresponde às internações não sendo considerado nesta estimativa (segundo o demandante seriam menos de um dia para respondedores e dois dias para não respondedores em um ano).

No caso dos custos com o tratamento de eventos adversos foi utilizada a estimativa feita pelo demandante (Anexo V) no valor anual de R\$ 24,38 por paciente.

Quadro 8. Estimativa de custos no manejo do paciente (tratamento padrão) elaborado pelo grupo avaliador.

Parâmetros	Custo por procedimento	Número de procedimentos no grupo respondedor	Número de procedimentos no grupo não respondedor	Referências
Consulta médica com clínico	R\$ 10,00	1	1	SIGTAP e Braun et al ²⁵
Consulta médica com psiquiatra	R\$ 10,00	4	4	SIGTAP e Braun et al ²⁵
Consulta médica com outros especialistas	R\$ 10,00	1	2	SIGTAP e Braun et al ²⁵
Consulta com terapeuta	R\$ 2,81	3	4	SIGTAP e Braun et al ²⁵
Fator de correção	2,84	---	---	Contas do SUS ³⁰
Total	R\$ 93,18	9	11	
Custo total anual		R\$ 838,62	R\$ 1.024,98	
Custo total anual com intolerantes	Média do custo de respondedores e não respondedores que foi igual à R\$ 931,80			

³ SIGTAP. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br>

O custo anual do tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina levou em consideração o período de titulação de 28 dias (7 dias com dose de 30 mg e 21 dias com dose de 50 ou 70 mg) conforme preconizado em bula; e o período de manutenção com doses de 50 ou 70 mg. Para efeito de cálculo foram consideradas 52 semanas (1 ano). A estimativa de custo está descrita no Quadro 9.

Quadro 9. Estimativa de custos no tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina elaborado pelo grupo avaliador.

	Dose	Quantidade	Preço unitário	Limite inf*	Limite sup*	Total
Período de titulação	30 mg (1 semana)	7 cápsulas	R\$ 7,58	R\$ 6,25	R\$ 7,83	R\$ 53,06
	50 ou 70 mg (3 semanas)	21 cápsulas	R\$ 9,19	R\$ 7,83	R\$ 9,50	R\$ 192,99
Período de manutenção	50 ou 70 mg (48 semanas)	336 cápsulas	R\$ 9,19	R\$ 7,83	R\$ 9,50	R\$ 3.087,84
Custo total anual por paciente				R\$ 2.839,06	3.446,31R\$	R\$ 3.333,89

*limite inferior preço unitário lisdexanfetamina de 30 mg = R\$ 6,25 (CMED sem imposto) 50 e 70 mg = R\$ 7,53 (descontando 18% de ICMS do preço do demandante. Limite superior de todas as doses PMGV 30mg = R\$ 7,53 e 50 e 70 mg = R\$ 9,50

Análise de sensibilidade

Foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas considerando a amplitude dos valores, os intervalos de confiança e as distribuições de probabilidade descritos no Quadro 10.

Parâmetros do modelo

Quadro 10. Parâmetros do estudo de avaliação econômica elaborado pelo grupo avaliador.

Parâmetros	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Referências
Horizonte temporal	Vida toda			Pressuposto
Probabilidade de pacientes tolerantes ao tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina	0,95	0,93	0,97	Castells et al. ¹⁵ – dado extraído da metanálise da figura 6 IC 95% calculado
Probabilidade de pacientes tolerantes ao tratamento com placebo	0,98	0,96	0,99	Castells et al. ¹³ – dado extraído da metanálise da figura 6 IC 95% calculado
Probabilidade de pacientes que respondem ao tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina	0,68	0,49	0,83	Castells et al. ¹³ – dado extraído da metanálise da figura 5 IC 95% calculado
Proporção de pacientes que respondem ao tratamento com placebo	0,27	0,12	0,46	Castells et al. ¹³ – dado extraído da metanálise da figura 5 IC 95% calculado
Utilidade dos respondedores	0,82	0,65	0,99	Matza et al. ²⁷ . limites = desvio padrão (0,17)
Utilidade dos não respondedores	0,68	0,40	0,96	Matza et al. ²⁷ limites = desvio padrão (0,28)
Custo anual do tratamento padrão de respondedores	R\$ 838,62	R\$ 559,08	R\$ 1.304,52	Quadro 8. #
Custo anual do tratamento padrão de não respondedores	R\$ 1.024,98	R\$ 652,26	R\$ 1.397,70	Quadro 8#
Custo anual do tratamento padrão de intolerantes	R\$ 931,80	R\$ 605,67	R\$ 1.351,11	Quadro 8#
Custo anual do tratamento de eventos adversos	R\$ 24,38	-	-	Cálculo demandante (Anexo V)
Custo anual do tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina	R\$ 3.333,89	R\$ 2.839,06	R\$ 3.446,31	Quadro 9
Taxa de desconto	5%	-	-	

para estimar os limites inferior e superior redução do número de consultas com psiquiatras e terapeutas para 2 por ano ou aumento para 6 por ano.

Sobrevida

Os dados de sobrevida na faixa de idade adotada no modelo (18 a 55 anos) não foram utilizados uma vez que custos e dados de efetividade foram considerados constantes independente da faixa etária.

Limitações do modelo

Os estudos de eficácia e segurança do dimesilato de lisdexanfetamina são de curto prazo, sendo estes dados clínicos considerados por todo horizonte temporal. Os estudos primários da RS¹⁵ utilizada para esta análise apresentam o desfecho contínuo de eficácia de redução da gravidade dos sintomas (expresso em DMP) sem mencionar a proporção de pacientes do grupo intervenção e controle, e alguns são *crossover* (o paciente recebe uma sequência de diferentes tratamentos medicamentosos inclusive placebo). Este dado de eficácia foi obtido de um único estudo primário (Biederman et al., 2012) com número pequeno de pacientes.

RESULTADOS

A construção do modelo e sua análise foram conduzidas com auxílio do software Microsoft Excel®, a partir de planilha padronizada pela equipe do NATS-INC.

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi calculada considerando os custos absorvidos em cada braço e o desfecho em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Ao considerar os custos e consequências do tratamento de TDAH em adultos de 18 a 55 anos, obteve-se uma RCEI de R\$ 61.563,36 por cada ano adicional de vida ajustado pela qualidade (Tabela 3):

Tabela 3. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo grupo avaliador X demandante.

Tecnologia	Custo do tratamento	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Placebo	R\$ 975,28	0.72			
Dimesilato de Lisdexanfetamina	R\$ 4.234,22	0.77	R\$ 3.258,94	0,05	R\$ 61.563,36
Avaliação do demandante					
Placebo	R \$ 1.191,44	2,157			
Dimesilato de Lisdexanfetamina	R\$ 9.296,62	1,993	R\$ 8.105,18	0,164	R\$ 49.495,75

Utilizando como parâmetro uma disposição a pagar de até R\$ 32.000,00 (aproximadamente 1 PIB per capita)⁴, o tratamento de TDAH em adultos com dimesilato de lisdexanfetamina não seria custo-efetivo.

⁴ De acordo com propostas metodológicas recentes de limiares de custo-efetividade, o Brasil e não deveria considerar como custo-efetivas intervenções que ultrapassem o valor de 1 PIB per capita. Fonte: Soarez et al. Cad. Saúde Pública 2017; 33(4):e00040717

Conforme demonstrado no Gráfico de Tornado (Figura 8), as variáveis com maior impacto sobre os resultados foram utilidades de respondedores e não respondedores, e probabilidade de resposta ao tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina e placebo.

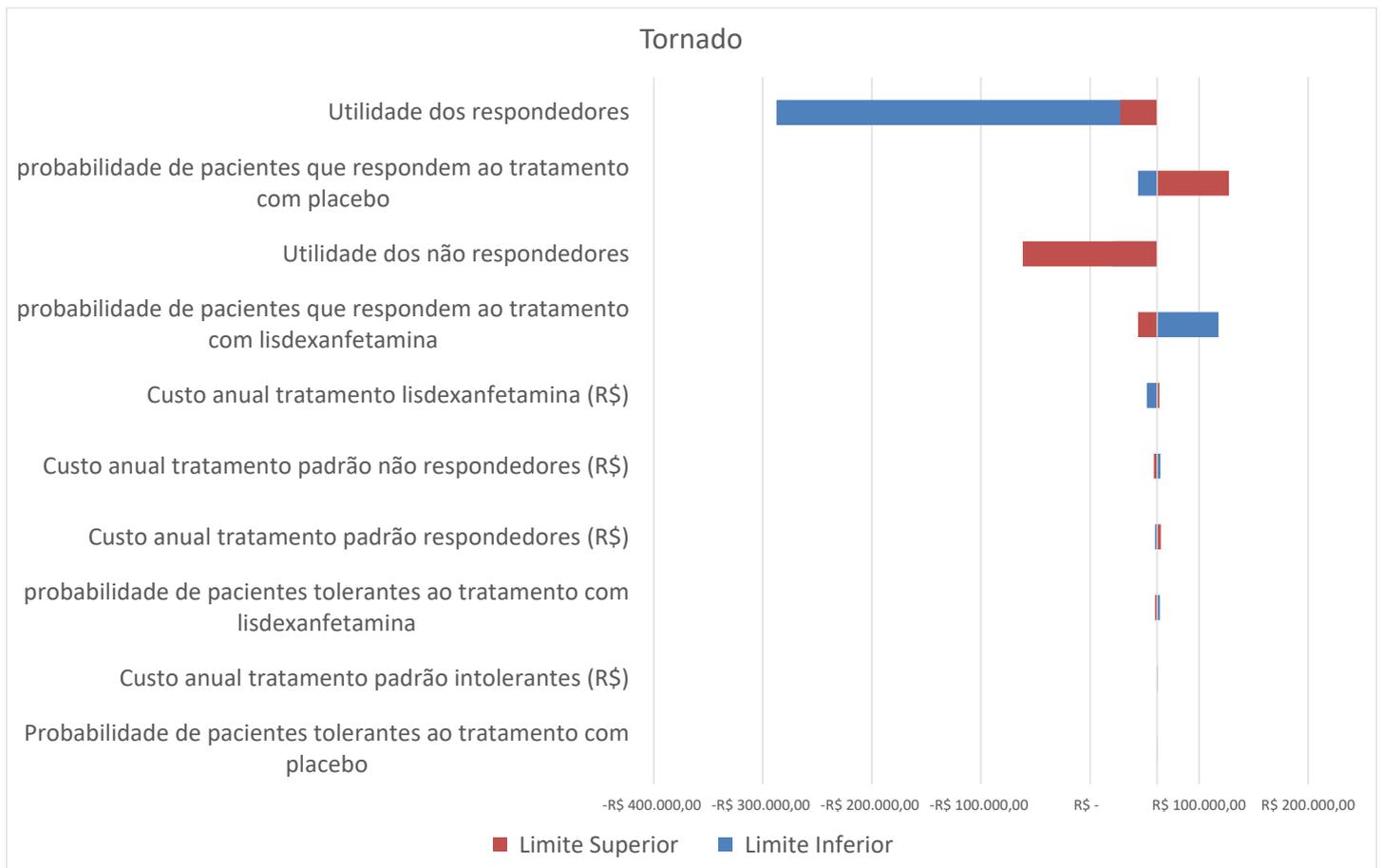


Figura 8. Análise de sensibilidade unidirecional com gráfico de tornado.

Ao conduzir 1.000 simulações de Monte Carlo, assumindo os dados e distribuições descritos no Quadro 9, em todos os cenários simulados, 73% dos resultados se concentraram acima da linha de R\$ 32.000,00, indicando uma probabilidade baixa de que a estratégia seja custo-efetiva a um limiar de aproximadamente 1 PIB per capita (Figura 9).

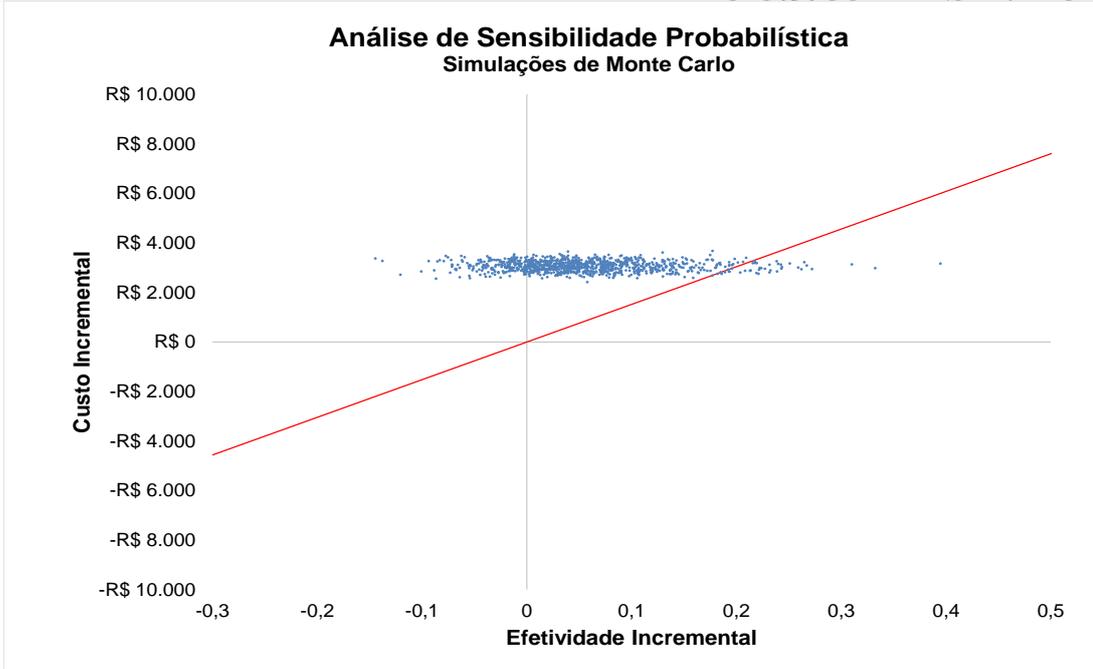


Figura 9. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo.

No Gráfico da curva de aceitabilidade foi possível observar a preferência pelo dimesilato de lisdexanfetamina, a partir da inflexão da curva na disposição a pagar em R\$ 65 mil/QALY, aproximadamente (Figura 10).

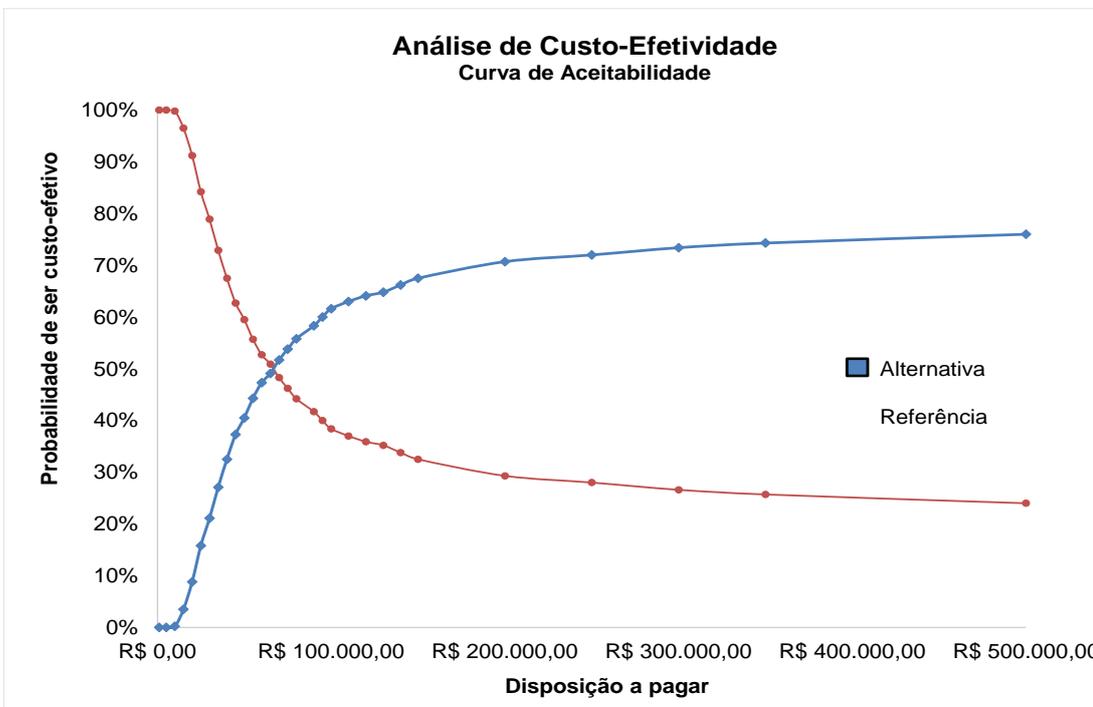


Figura 10. Gráfico de curva de aceitabilidade conforme disposição a pagar após com 1000 simulações de Monte Carlo.



7.2 Impacto orçamentário

Para o primeiro ano foi estimado um impacto orçamentário incremental para incorporação do dimesilato de lisdexanfetamina pelo demandante de R\$ 44.837.786, e ao final de cinco anos R\$ 378.693.020.

A análise de Impacto Orçamentário (AIO) do demandante na opinião do grupo avaliador está subestimada. Para a estimativa de população o demandante relata que em virtude das limitações do uso de dimesilato de lisdexanfetamina e para evitar o uso indiscriminado foram aplicados filtros na projeção da população do IBGE.

A taxa de prevalência utilizada foi a do estudo de Simon et al. (2009) estimada em 2,5% para população de 19 a 45 anos, e que foi extrapolada para população do estudo (18 a 55 anos). O grupo avaliador preferiu ser mais conservador e utilizou a taxa de 4,5% em jovens de 22 anos da coorte de Pelotas.

A capacidade de acompanhamento pelo sistema de saúde foi estimada em função do número de profissionais médicos para atendimento, nº de horas semanais e consultas, resultando em seis consultas anuais, o que na opinião do grupo avaliador não condiz com a realidade do SUS

O demandante ponderou que outro fator limitante seriam as contraindicações. Eles utilizaram a prevalência de hipertensão moderada a grave informada na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2013, que foi de 14%. Outro filtro foi o percentual de 10,9% (do estudo de Kessler et al., 2006) que corresponde a pacientes diagnosticados com TDAH que recebem tratamento medicamentoso. O grupo avaliador optou por não aplicar estes filtros, uma vez que na prática do SUS esses controles são mais difíceis.

Desta forma o demandante chegou a uma população elegível total em 5 anos de cerca de 127 mil. No entanto a mídia divulgou uma reportagem em 2019 informando que no Brasil, segundo a OMS, havia cerca de 2 milhões de adultos com TDAH (sendo que mais de 60% se encontram na faixa de 18 a 55 anos).

A taxa de participação de mercado de 30% no primeiro ano acrescida de 10% nos anos subsequentes, foi considerada pequena pelo grupo avaliador, tendo em vista a ausência de tratamento específico de TDAH no SUS, e por se tratar de medicamento disponível no mercado nacional. A análise de sensibilidade foi apresentada para o período de 5 anos e não ano a ano como preconizado nas diretrizes.

Diante do exposto o grupo avaliador realizou nova análise de Impacto Orçamentário, descrita a seguir.

Perspectiva da Análise

Sistema Único de Saúde – SUS.

População Alvo

Assumiu-se como população alvo os indivíduos de 18 a 55 anos, com diagnóstico de TDAH. Estimou-se a população alvo a partir da projeção da população brasileira registrada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)³¹. Aplicou-se a taxa de prevalência de 4,5%⁷, e em seguida foi considerado apenas 60% de cobertura pelo SUS, e uma taxa de adesão ao tratamento de 80%¹⁵ (Tabela 6).

Horizonte Temporal

O horizonte temporal da análise de impacto orçamentário foi definido para cinco anos conforme preconizado na Diretriz para Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde.

Cenários

Cenário de referência – com tratamento padrão (não farmacológico) para 100% da população alvo

Cenário principal de comparação – tratamento farmacológico com dimesilato de lisdexanfetamina.

Cenário alternativo 1 – cenário principal de comparação com menor custo anual de tratamento calculado no quadro 8.

Cenário alternativo 2 - cenário principal de comparação com maior custo anual de tratamento calculado no quadro 8.

Cenário alternativo 3 – cenário principal de comparação considerando 100% da população atendida pelo SUS.

Taxa de incorporação (Market share)

A taxa de incorporação foi estimada em função de não haver terapia medicamentosa composta por fármacos estimulantes incorporados no SUS, e por se tratar de tecnologia já difundida no mercado. Nesse sentido, optou-se pela seguinte taxa de incorporação: 1º ano = 60%; 2º ano = 70%; 3º ano = 80%; 4º ano = 90% e 5º ano – 95% (considerando que 5% da população alvo é intolerante ao medicamento).

Resultados

A AIO resultou em um impacto orçamentário de cerca de R\$ 7,67 bilhões (tabela 4) no primeiro ano, variando de R\$ 6,88 bilhões a R\$ 12,77 bilhões (Figura 12) nos cenários alternativos propostos. O impacto orçamentário incremental do primeiro ano foi estimado em 4,97 bilhões.

Tabela 4. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2021	2.630.773	R\$ 2.696.489.782,41	60%	R\$ 7.664.752.081,07	R\$ 4.968.262.298,67
2022	2.644.828	R\$ 2.710.895.401,54	70%	R\$ 8.538.167.370,00	R\$ 5.827.271.968,46
2023	2.657.348	R\$ 2.723.728.381,84	80%	R\$ 9.414.994.001,60	R\$ 6.691.265.619,77
2024	2.668.315	R\$ 2.734.969.378,04	90%	R\$ 10.293.710.377,67	R\$ 7.558.740.999,63
2025	2.677.682	R\$ 2.744.570.374,39	95%	R\$ 10.751.250.222,75	R\$ 8.006.679.848,36
Total em 5 anos		R\$ 13.610.653.318,20		R\$ 46.662.874.053,09	R\$ 33.052.220.734,89

¹ Custo de tratamento anual com o comparador = R\$ 1.024,98;

² Custo de tratamento anual com a intervenção = R\$ 4.172,51.

Os resultados da análise de sensibilidade por cenários são apresentados na Figura 11.

Impacto Orçamentário Total

Período	Tratamento padrão	Custo menor	Custo maior	100% cobertura SUS
2021	2.696.489.782,41	6.883.680.817,81	7.842.202.986,27	12.774.586.801,79
2022	2.710.895.401,54	7.622.049.338,35	8.746.299.433,77	14.230.278.950,00
2023	2.723.728.381,84	8.363.045.659,05	9.653.985.236,31	15.691.656.669,34
2024	2.734.969.378,04	9.105.384.354,14	10.563.685.139,84	17.156.183.962,78
2025	2.744.570.374,39	9.492.502.763,83	11.037.223.969,96	17.918.750.371,24
Total	13.610.653.318,20	41.466.662.933,18	47.843.396.766,14	77.771.456.755,15

Impacto Incremental Total

Período	Custo menor x Tratamento padrão	Custo maior x Tratamento padrão	100% cobertura SUS x Tratamento padrão
2021	4.187.191.035,41	5.145.713.203,86	10.078.097.019,38
2022	4.911.153.936,81	6.035.404.032,24	11.519.383.548,46
2023	5.639.317.277,22	6.930.256.854,47	12.967.928.287,50
2024	6.370.414.976,10	7.828.715.761,80	14.421.214.583,84
2025	6.747.932.389,44	8.292.653.595,57	15.174.179.996,85
Total	27.856.009.614,98	34.232.743.447,94	64.160.803.436,03

Figura 11. Análise de sensibilidade – cenários alternativos da AIO do dimesilato de lisdexanfetamina.

Limitações

As limitações do modelo proposto pelo grupo avaliador estão nas estimativas da população elegível e participação de mercado (*market share*). Para estimativa da população foi utilizado o dado de prevalência (4,5%) da corte de Pelotas com idade de 22 anos por ser um dado nacional. Não foram aplicados dados de restrição por contraindicação de uso e percentual com indicação de terapia medicamentosa.

Foi adotada uma taxa de incorporação de 60% no primeiro ano tendo em vista a ausência de medicamentos para tratamento de TDAH no SUS, considerando a existência de uma demanda reprimida para utilização da tecnologia.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)³² recomendou como primeira linha de tratamento a lisdexanfetamina ou metilfenidato, pois havia evidência de que os estimulantes eram superiores ao placebo ou outros medicamentos. Além disso, o comitê apontou que os estimulantes funcionam de forma mais rápida do que os não-estimulantes (exemplo: atomoxetina), que podem demorar mais a fazer efeito.

Scottish Medicines Consortium (SMC)³³ em 2015 recomendou o uso de lisdexanfetamina em adultos como parte de um programa de tratamento para transtorno de déficit de atenção / hiperatividade (TDAH) em adultos.

Em Portugal, segundo a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)³⁴, o dimesilato de lisdexanfetamina apresentou valor terapêutico moderado em relação à atomoxetina como parte de um programa de tratamento para a TDAH em crianças com 6 anos de idade ou mais, quando a resposta ao tratamento anterior com metilfenidato for considerada clinicamente inadequada.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)³⁵ não recomendou a lisdexanfetamina em razão de não haver evidências suficientes de que a lisdexanfetamina oferece uma vantagem terapêutica em comparação com alternativas mais baratas, porém não descrevem quais seriam estas alternativas. Em 2016 a agência fez uma revisão das diretrizes para o manejo farmacológico de pacientes com TDAH e concluiu que os medicamentos estimulantes são o tratamento farmacológico de primeira escolha para o TDAH em crianças, adolescentes e adultos. A atomoxetina é a escolha inicial de tratamento preferida quando há o risco de que medicamentos estimulantes sejam usadas de forma abusiva, mal utilizada ou desviadas. Atomoxetina também é o medicamento de escolha recomendado quando medicamentos estimulantes para TDAH são contraindicados, ineficazes ou mal tolerados. Existem evidências limitadas para apoiar a eficácia ou segurança da terapia combinada para o TDAH, que compreende medicamentos estimulantes e não estimulantes em pacientes com resposta clínica inadequada à monoterapia.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para pacientes adultos com TDAH.

Utilizou-se o termo “*deficit-hyperactivity disorder, attention*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status (Indication (Attention deficit hyperactivity disorder) Status (Launched or Registered or Pre-registration) Link to highest status).*

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas.

Os dados de situação regulatória foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Detectaram-se quatro medicamentos potenciais para a TDAH em adultos: centanafadine, SHP465 (Mydayis®), viloxazina (Supernus®) e TRN-110 (Quadro 11).

Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com TDAH.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para TDAH
Centanafadine	Inibidor de captação de dopamina, norepinefrina e serotonina	Oral	Fase 3 ^{a,b}	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
SHP465 (Mydayis®)	Estimulador da liberação de dopamina/inibidor de captação de dopamina	Oral	Fase 3 ^{a,c}	Anvisa e EMA Sem registro FDA Registrado (2017)
Viloxazina (Supernus®)	Inibidor da receptação de norepinefrina	Oral	Fase 3 ^{b,d}	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
TRN-110	Não definido	Oral	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em:** 31/12/2020.

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

^a Concluído

^b Ativo, não recrutando participantes

^c Ainda não recrutando participantes

^d Recrutando participantes

O centanafadine é um medicamento de uso oral que está sendo desenvolvido em formulação de liberação sustentada. É um agente não estimulante com ação tripla de inibição na recaptção de norepinefrina, dopamina e serotonina, numa proporção de 1:6:14, respectivamente³⁶. O medicamento foi testado em adultos com TDAH em dois estudos clínicos concluídos no ano de 2020 (NCT03605680 e NCT03605836), que avaliaram a eficácia e segurança de diferentes doses do centanafadine contra placebo³⁷. Além disso, está em andamento um ensaio clínico de fase 3

(NCT03605849), aberto, cujo objetivo é aferir a eficácia e tolerabilidade do medicamento administrado duas vezes ao dia (400 mg/dia), por 52 semanas em indivíduos adultos com TDAH^{38,39}.

O SHP465 (Mydayis[®]) é uma combinação de sais de anfetamina (aspartato de anfetamina; sulfato de anfetamina; sacarato de dextroamfetamina e sulfato de dextroanfetamina) de longa duração. O medicamento foi registrado no FDA em 2017 e tem indicação em bula para o tratamento de pacientes com TDAH a partir de 13 anos de idade⁴⁰.

A viloxazina é um candidato a agente não estimulante para o tratamento da TDAH, que está sendo formulado em sistema de liberação prolongada. O medicamento está em fase de pré-registro no FDA para o tratamento de pacientes com TDAH de 6 a 17 anos. Caso seja aprovado para uso pediátrico, a companhia farmacêutica responsável espera solicitar o registro do medicamento para adultos no segundo semestre de 2021^{41,42}.

O TRN-110 é um medicamento oral de liberação prolongada que está em desenvolvimento para o tratamento de crianças e adultos com TDAH. A companhia farmacêutica responsável pela tecnologia solicitou registro no FDA^{41,43}.

Com relação à lisdexanfetamina, localizou-se no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI), a patente PI 040792-6, depositada em 2004, concedida em 2017 e que estará vigente até 21/02/2027⁴⁴.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados encontrados mostram que o dimesilato de lisdexanfetamina é mais eficaz do que o placebo para o tratamento de curto prazo de TDAH. Na revisão sistemática utilizada como base para este parecer os resultados foram consistentes em todas as análises que foram realizadas usando diferentes definições de eficácia e modelos estatísticos.

As evidências foram avaliadas como de baixa qualidade. A maioria dos estudos tem um número pequeno de participantes e o período de acompanhamento da maior parte é curto. Diante disso, a possibilidade de que a eficácia do dimesilato de lisdexanfetamina em adultos com TDAH seja menor após o tratamento a longo prazo não pode ser descartada e deve ser estudada por meio de ensaios clínicos com um longo período de acompanhamento. O dimesilato de lisdexanfetamina não melhora a retenção no tratamento. Uma outra revisão sistemática concluiu que a tecnologia é menos eficaz e menos bem tolerada em adultos do que em crianças e adolescentes.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 95ª Reunião Ordinária, no dia 04 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento de pacientes adultos com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) no SUS. Os membros da Conitec consideraram o número pequeno de participantes da maioria dos estudos primários, o curto tempo de acompanhamento (máximo 20 semanas), o grau de confiança das evidências (avaliado como baixo e muito baixo) e o elevado impacto orçamentário para a tomada de decisão.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

12. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 19 foi realizada entre os dias 22/03/2021 e 12/04/2021. Foram recebidas 67 contribuições, sendo 13 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 54 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

12.1 Contribuições técnico-científicas

No total, oito (62%) concordaram com a recomendação inicial da Conitec, zero (0%) não concordaram e não discordaram e cinco (38%) discordaram. Das 13 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, apenas 1 foi analisada, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. Vale destacar que dentre aqueles que responderam que concordam, três delas (pela contribuição descrita) na realidade discordam da recomendação inicial.

Perfil dos participantes

A maior parte das contribuições foram enviadas por profissionais de saúde do sexo masculino. No caso de pessoa jurídica que participou da Consulta Pública, esteve a empresa importadora (e demandante) do dimesilato de lisdexanfetamina, a Takeda Pharma Ltda. Abaixo seguem as características dos participantes que contribuíram por meio do formulário técnico-científico (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 19, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	12 (92,3)
Paciente	3 (25)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (8,3)
Profissional de saúde	7 (58,4)
Interessado no tema	1 (8,3)
Pessoa jurídica	1 (7,7)
Empresa	0 (0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (100)
Instituição de ensino	0 (0)
Instituição de saúde	0 (0)
Secretaria Estadual de Saúde	0 (0)
Sociedade médica	0 (0)
Grupos/associação/organização de pacientes	0 (0)
Outra	0 (0)

Tabela 6. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 19, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	2 (17)
Masculino	10 (83)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0)
Branco	11 (92)
Indígena	0 (0)
Pardo	1 (8)
Preto	0 (0)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	5 (42)
25 a 39 anos	7 (58)
40 a 59 anos	0 (0)
60 anos ou mais	0 (0)
Regiões brasileiras	
Norte	1 (8)
Nordeste	0 (0)
Sul	4 (31)
Sudeste	8 (62)
Centro-oeste	0 (0)
País estrangeiro	0 (0)



Evidências clínicas

A Takeda Pharma Ltda. encaminhou um documento de três páginas contra-argumentando a avaliação crítica do dossiê para incorporação. O demandante relata que realizou uma revisão sistemática, incluindo estudos de boa qualidade avaliados pelas metodologias Cochrane e Newcastle-Ottawa e que comprovam a eficácia e segurança do uso da tecnologia, e descreve:

“Entretanto, a análise crítica feita pelo grupo avaliador do dossiê, o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto Nacional de Cardiologia, foi baseada no formulário para avaliação da qualidade de pareceres técnico-científicos(PTC) constante das Diretrizes Metodológicas de elaboração de Pareceres Técnico-Científicos.”.

Neste caso ocorreu um erro de leitura e interpretação de texto por parte do demandante. As ferramentas da *Cochrane e Newcastle-Ottawa* avaliaram como boa qualidade a metodologia utilizada para elaboração dos estudos e não ao conjunto de evidências por eles apresentados.

O grupo avaliador realizou a avaliação crítica do documento principal (estrutura e apresentação dos dados) do demandante e fez considerações com base no Formulário para Avaliação da Qualidade de Pareceres Técnico-Científicos conforme descrito na página 15 deste relatório. A avaliação crítica dos estudos apresentados pelo demandante encontra-se no quadro 4 (página 19). A qualidade metodológica da revisão sistemática utilizada neste relatório foi avaliada pelo AMSTAR2 e o conjunto das evidências foi avaliado pelo sistema GRADE que atribui níveis de evidência (que representa a confiança na informação) e classifica a força da recomendação para cada desfecho analisado. Vale destacar que o nível da evidência foi avaliado como baixo ou muito baixo pelo sistema GRADE.

Avaliação econômica

Sobre a avaliação econômica apenas o demandante fez comentários com relação ao custo mensal de tratamento e a utilização do custo da tecnologia em miligramas, destacado no trecho abaixo.

“Assim, o custo mensal do tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) também foi dividido em dois períodos: período de titulação, em que a posologia adotada foi baseada na dose inicial recomendada em bula aprovada (considerada constante nos primeiros 28 dias, dado que o ajuste de dose é feito mediante critério médico), e período pós-titulação, no qual a posologia utilizada foi fundamentada pelo estudo de Mattingly et al., 2013, motivo pelo qual adotou-se o custo por miligrama de medicamento no modelo, considerando o desconto proposto. Apesar de usar o custo por miligrama do medicamento



no modelo econômico, a Takeda apresentou proposta de preço compatível com as apresentações comerciais disponíveis no país.”

No período de titulação este ajuste de dose é a critério médico, porém como fundamentado pelo demandante a dose média apresentada no estudo de Mattingly et al foi de 57,3 mg. Desta forma está correto o ajuste de doses no período de titulação para 50 e 70 mg (até porque o custo unitário é o mesmo para ambas as apresentações). Reiteramos que a utilização do custo em miligrama no modelo, reduz o custo do tratamento não condizendo com a realidade (por exemplo no período de titulação o custo estimado em mg foi de R\$ 171,00 e por comprimido foi de R\$246,05 – diferença de cerca de 30%).

Impacto Orçamentário

Da mesma forma, só o demandante fez comentários reforçando a necessidade de se considerar o funil populacional no trecho apresentado a seguir.

“Ademais, reconhecendo o perfil de uso do dimesilato de lisdexanfetamina (LDX), é importante considerar as contraindicações listadas em bula para estimar a população elegível; como muitas das contraindicações são comuns na população brasileira, aquela de maior prevalência foi considerada no funil populacional – hipertensão moderada a grave.

Por fim, sabe-se que o tratamento não medicamentoso é preconizado à grande parte dos pacientes, tornando importante considerar a taxa de pacientes submetidos a tratamento farmacológico.”

Sendo assim o grupo avaliador realizou nova estimativa populacional excluindo os hipertensos moderados a grave, utilizando dado de prevalência de hipertensos resistentes (assumido como pressuposto para hipertensos moderado a grave) do estudo ReHOT⁴⁵ (11,7%) e considerando o percentual de pacientes em tratamento medicamentoso de 10.9%⁴⁶.

Dessa forma, a Tabela 7 demonstra que o novo impacto orçamentário incremental foi estimado em R\$ 3.181.177.089,07, ao longo de 5 anos de incorporação de dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento da TDAH em adultos no SUS. Este valor representou uma redução de aproximadamente 90,37% no impacto orçamentário incremental acumulado, em comparação ao resultado da AIO anteriormente conduzida.

Tabela 7. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2021	253.204	R\$ 259.529.025,09	60%	R\$ 737.709.393,55	R\$ 478.180.341,46
2022	254.557	R\$ 260.915.549,71	70%	R\$ 821.772.994,86	R\$ 560.857.445,15
2023	255.762	R\$ 262.150.685,57	80%	R\$ 906.164.927,67	R\$ 644.014.242,10
2024	256.817	R\$ 263.232.597,73	90%	R\$ 990.738.742,72	R\$ 727.506.144,99
2025	257.719	R\$ 264.156.664,82	95%	R\$ 1.034.775.580,19	R\$ 770.618.915,37
Total em 5 anos	1.278.059	R\$ 1.309.984.549,92		R\$ 4.491.161.638,99	R\$ 3.181.177.089,07

¹ Custo de tratamento anual com o comparador = R\$ 1.024,98;

² Custo de tratamento anual com a intervenção = R\$ 4.172,51.

Para o primeiro ano foi estimado um impacto orçamentário incremental para incorporação do dimesilato de lisdexanfetamina pelo demandante de R\$ 45 milhões, e ao final de cinco anos R\$ 378 milhões. Nesta nova análise foi previsto um impacto orçamentário incremental no primeiro ano de R\$ 478 milhões e ao final de cinco anos de R\$ 3,1 bilhões.

Na Figura 12 são apresentados os cenários alternativos da análise de sensibilidade realizada com a nova estimativa populacional, cuja redução em relação a análise inicial também foi de 90,08%. O impacto orçamentário incremental variou no primeiro ano em torno de R\$ 400 a 998 milhões.

Impacto Orçamentário Total

Período	Tratamento padrão	Custo menor	Custo maior	100% cobertura SUS
2021	259.529.052,09	662.533.627,67	754.788.510,82	1.257.980.851,37
2022	260.915.549,71	733.599.382,67	841.805.081,60	1.403.008.469,34
2023	262.150.685,57	804.918.055,55	929.167.117,04	1.548.611.861,73
2024	263.232.597,73	876.365.927,93	1.016.723.003,65	1.694.538.339,42
2025	264.156.664,82	913.624.913,51	1.062.299.695,44	1.770.499.492,39
Total	1.309.984.549,92	3.991.041.907,33	4.604.783.408,55	7.674.639.014,25

Impacto Incremental Total

Período	Custo menor x Tratamento padrão	Custo maior x Tratamento padrão	100% cobertura SUS x Tratamento padrão
2021	403.004.575,58	495.259.458,73	998.451.799,28
2022	472.683.832,96	580.889.531,89	1.142.092.919,63
2023	542.767.369,98	667.016.431,47	1.286.461.176,16
2024	613.133.330,20	753.490.405,93	1.431.305.741,69
2025	649.468.248,69	798.143.030,61	1.506.342.827,57
Total	2.681.057.357,41	3.294.798.858,63	6.364.654.464,33

Figura 12. Análise de sensibilidade – cenários alternativos da AIO do dimesilato de lisdexanfetamina.

Contribuição além dos aspectos citados

O demandante reitera os dados de eficácia, segurança, e recomendações do *NICE*, *CADDRA* e *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad* (Espanha), além de destacar a iniciativa da CONITEC em elaborar um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da TDAH. Um paciente pede a disponibilização do medicamento à população o mais rápido possível.

Recomendação preliminar da Conitec

Das cinco contribuições que apresentaram suas opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, duas reforçaram a necessidade de disponibilização de opção terapêutica para pacientes que não respondem ou não se adaptam ao metilfenidato; uma mencionou o alto custo do tratamento; duas ressaltam a importância de disponibilização de tratamento para doenças psicológicas; conforme observado em trechos das contribuições:

“Muito Importante fornecer tratamento para doenças psicológicas ou déficits que são doenças como qualquer outra, e necessitam de tratamento precoce e acompanhamento profissional.”

“É evidente a necessidade de terapias farmacológicas alternativas para o tratamento do TDAH, para pacientes que, por algum motivo, não podem fazer uso do metilfenidato.”

12.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

No total, 40 (74%) contribuições concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 3 (6%) não concordaram e não discordaram e 11 (20%) discordaram.

Perfil dos participantes

Os participantes da consulta pública que contribuíram por meio do formulário de experiência ou opinião foram de pessoas físicas. Abaixo seguem as características dos participantes que contribuíram por meio deste formulário, que podem ser observadas nas Tabelas 8 e 9.

Tabela 8. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 19, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	54 (100)
Paciente	26 (48,2)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	16 (29,6)
Profissional de saúde	8 (14,8)
Interessado no tema	4 (7,4)
Pessoa jurídica	0 (0)
Empresa	0 (0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0)
Instituição de ensino	0 (0)
Instituição de saúde	0 (0)
Grupos/associação/organização de pacientes	0 (0)

Tabela 9. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 19, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	36 (67)
Masculino	18 (33)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0)
Branco	42 (78)
Indígena	0 (0)
Pardo	9 (17)
Preto	3 (6)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	1 (2)



18 a 24 anos	7 (13)
25 a 39 anos	26 (48)
40 a 59 anos	17 (31)
60 anos ou mais	3 (6)
<hr/>	
Regiões brasileiras	
Norte	1 (2)
Nordeste	5 (9)
Sul	16 (30)
Sudeste	31 (57)
Centro-oeste	1 (2)
País estrangeiro	0 (0)

Experiência com a tecnologia

Foram recebidas 30 contribuições sobre experiência com a tecnologia avaliada, o dimesilato de lisdexanfetamina, sendo 17 enviadas por pacientes, 9 por cuidadores ou responsáveis e 4 por profissionais de saúde. Contudo, 27 contribuições realmente demonstraram se tratar de um relato de experiência com o medicamento.

Experiência como paciente

Os pontos positivos do dimesilato de lisdexanfetamina citados pelos pacientes foram: melhora nas funções executivas, tarefas do cotidiano, concentração, convivência social, e diminui ansiedade e agitação. Abaixo são apresentados alguns exemplos das contribuições avaliadas.

Efeitos positivos

“Melhora no foco e concentração, diminuição da hiperatividade e, conseqüentemente, maior rendimento nas atividades e melhora na qualidade de vida.”

“Tive considerável melhora nas funções executivas, notadamente, motivação, memória de trabalho, foco e controle de impulsividade. Utilizei o dimesilato de lisdexanfetamina em cápsulas de 30 mg e obtive resultados melhores do que já havia obtido com o cloridrato de metilfenidato, mesmo em tratamento com longa duração.”

“Melhor remédio que já tomei para o tratamento do déficit de atenção adulto, sem reações de ansiedade ou dependência. Motivação, organização, comprometimento, melhor desempenho no trabalho, e também ajuda para sentimentos de compulsão



alimentar. Não sinto necessidade de aumentar a dose como senti com Ritalina e Concerta, que causaram majoritariamente reações negativas.”

Efeitos negativos

“Formigamento nas mãos e braços no primeiro dia de uso. Perda de apetite ao longo de alguns meses, diminuiu e após 6 meses de uso o apetite melhorou. Leve taquicardia nas primeiras duas horas do efeito no primeiro mês de uso ou quando combinado com cafeína (não recomendado). “

“Alguns efeitos colaterais, como visão turva e aumento da ansiedade.”

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Os pontos positivos do dimesilato de lisdexanfetamina citados pelos cuidadores ou responsáveis foram: melhora no rendimento escolar, concentração, organização, relacionamento interpessoal com familiares, amigos e professores, e melhora na qualidade de vida do paciente. No caso dos efeitos negativos, os participantes reportaram: insônia e diminuição do apetite.

Experiência como profissional de saúde

Os pontos positivos do dimesilato de lisdexanfetamina descritos pelos profissionais de saúde foram: melhora na concentração, autoestima e redução da hiperatividade. Quanto aos efeitos negativos, os participantes elencaram: diminuição do apetite, cefaleia, aumento da ansiedade e custo do tratamento.

Efeitos positivos

“Paciente apresentou melhora significativa. Adaptou-se melhor a rotina e também a mudança de "rotina". Adaptação na vida social foi significativa e positiva.”

Efeitos negativos

“Cefaleia, aumento ansiedade.”

“O medicamento tem um alto valor financeiro, impactando diretamente no tratamento do paciente já que muitos não conseguem dar sequencia ao tratamento.”

Experiência com outra tecnologia

Foram recebidas 32 contribuições que trataram de tecnologias diferentes do dimesilato de lisdexanfetamina. Foram relatadas contribuições sobre metilfenidato, metilfenidato de longa duração, escitalopram, bupropiona, sertralina e psicoterapia.

Experiência como paciente

Os pontos positivos de metilfenidato citado pelos pacientes foram: melhora no foco, concentração, diminuição da hiperatividade e melhora na qualidade de vida. Para a psicoterapia: entendimento do transtorno, apoio psicológico e melhora na capacidade laboral. Quanto aos efeitos negativos foram reportados para o metilfenidato: leve aumento da pressão sanguínea, insônia, boca seca, taquicardia, ansiedade e sintomas de abstinência. Nenhum efeito negativo foi reportado pelos pacientes para psicoterapia.

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

No caso dos cuidadores ou responsáveis, os pontos positivos do metilfenidato citados foram: melhora no desempenho escolar, atenção, redução da impulsividade. Já os efeitos negativos reportados, foram: curto tempo de ação, taquicardia, mal estar, falta de apetite, ansiedade.

Experiência como profissional de saúde

Os pontos positivos do metilfenidato citados pelos profissionais de saúde foram: aumento da concentração e atenção. Os efeitos negativos elencados foram: cefaleia e medicamento não eficaz para adultos jovens.

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Das 54 contribuições recebidas, somente 33 descreveram os motivos de sua opinião em relação à recomendação inicial da Conitec. Além disso, verificou-se que 25 contribuições que se posicionaram em concordância com a recomendação inicial da Conitec, na verdade, o fizeram de maneira errônea, já que seus comentários foram a favor da incorporação do dimesilato de lisdexanfetamina. Os principais assuntos abordados pelos participantes foram: a eficácia, acesso ao tratamento, custo, judicialização e qualidade de vida observados com o dimesilato de lisdexanfetamina. Abaixo seguem algumas contribuições de destaque.

Discordo - "Como paciente portadora de TDAH, em tratamento há 5 anos com Venvanse, tendo também minha filha de 17 anos diagnosticada e tratada há quase 2 anos, considero importantíssima a incorporação da medicação. Minha vida é uma com e outra sem a



medicação. Não trato mais a depressão associada ao TDAH, pois hoje consigo exercer minhas atividades, consegui me estabelecer em um emprego por mais de 5 anos, o que não conseguia antes do tratamento, e tenho uma vida muito mais produtiva e feliz. Pensava em não pertencimento, tive uma vida desestruturada e infeliz, o que hoje é completamente o inverso. Entendo que o impacto orçamentário é altíssimo, e que isso poderia afetar outras necessidades na área de saúde. Mas se existisse uma forma de beneficiar, sem mandados judiciais, ao menos parte menos favorecida da população, já seria um grande alento. Hoje, empregada, pago com dificuldade meu tratamento e de minha filha. Mas ainda consigo fazê-lo. O que seria impossível para alguém com renda um pouco mais baixa. Um relato de uma mãe, médica, cujo filho tinha aversão de ir à escola, não cumpria tarefas e era extremamente nervoso por essas razões, disse que, ao ser diagnosticado pelo neurologista e prescrito o Venvanse, no 1º dia de tratamento o mesmo foi para a escola e, ao ir ao encontro da mãe na saída, ele gritou: "mãe, hoje é o dia mais feliz da minha vida! Eu consegui fazer tudo e ninguém tirou o sarro de mim!". Pensem num critério de incorporação definido em bases de renda do indivíduo, para que pessoas que não tenham condições possam se beneficiar. Não penso em mim, mas entendo "na alma" a importância de se sentir "normal" diante da vida e do mundo. Obrigada pela oportunidade!"

Não concordo e não discordo – *“Dimesilato de Lisdexanfetamina é um medicamento novo que precisa de mais pesquisas, precisa ser administrado com cuidado e com frequente acompanhamento médico, a conclusão que li no relatório tem, sem dúvidas pontos extremamente pertinentes. Porém, experimentos e estudos com pacientes ao redor do mundo relatam grande potencial e segurança, principalmente em relação ao uso em longo prazo e em relação a reações colaterais negativas. Além disso, é um remédio muito caro para o brasileiro comum, pessoas adultas com TDAH devem ter o direito de testar medicamentos do tipo gratuitamente ou com custo reduzido para tratar o transtorno que tanto atrapalha a vida de muitos brasileiros. Já li relatos de pessoas adultas com TDAH que recorrem ao mercado ilegal para poder sentir os efeitos positivos da atenção/foco com substâncias ilícitas (anfetaminas, cocaína, ecstasy, maconha) para poder trabalhar/estudar. Isso inclui casos de pessoas sem condições e sem acesso a um tratamento moderno que precisam do foco/atenção para diversos tipos de trabalho, desde construção, transporte até profissionais de segurança. Espero que os impasses técnicos e orçamentários no relatório de incorporação permitam a abertura de estudos locais que verifiquem a eficácia, efeitos e o uso a longo prazo do medicamento no Brasil;*

além do acompanhamento de estudos internacionais de países onde o remédio é comercializado. Obrigada.”

12.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que não foram apresentadas novas evidências que mudassem seu entendimento sobre o tema. Dessa maneira, não houve motivos para alterar sua recomendação preliminar, a qual foi desfavorável à incorporação do dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento de transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade (TDAH) em pacientes adultos no SUS.

12 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 97ª Reunião Ordinária, no dia 05 de maio de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento de transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade (TDAH) em pacientes adultos. Os membros da Conitec consideraram o número pequeno de participantes da maioria dos estudos primários, o curto tempo de acompanhamento (máximo 20 semanas), o grau de confiança das evidências (avaliado como baixo e muito baixo) e o elevado impacto orçamentário para a tomada de decisão. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 605/2021.

13 DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 20, DE 28 DE MAIO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar o dimesilato de lisdexanfetamina para indivíduos adultos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.156519/2020-24, 0020752115.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar o dimesilato de lisdexanfetamina para indivíduos adultos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.



Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

14 REFERÊNCIAS

1. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, De Girolamo G, Haro JM, Karam EG, Lara C, Lépine JP, Ormel J, Posada-Villa J, Zaslavsky AM, Jin R. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. 2007 May;190:402-9. doi: 10.1192/bjp.bp.106.034389. PMID: 17470954.
2. Desidério, Rosimeire C. S., & Miyazaki, Maria Cristina de O. S. (2007). Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH): orientações para a família. *Psicologia Escolar e Educacional*, 11(1), 165-176. <https://doi.org/10.1590/S1413-85572007000100018>
3. Castro, Carolina Xavier Lima, & de Lima, Ricardo Franco. (2018). Consequências do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) na idade adulta. *Revista Psicopedagogia*, 35(106), 61-72. Recuperado em 02 de janeiro de 2021, de http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84862018000100008&lng=pt&tlng=pt.



4. Gonçalves, Hosana Alves, Mohr, Rafael Mattevi, Moraes, André Luiz, Siqueira, Larissa de Souza, Prando, Mirella Liberatore, & Fonseca, Rochele Paz. (2013). Componentes atencionais e de funções executivas em meninos com TDAH: dados de uma bateria neuropsicológica flexível. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 62(1), 13-21. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852013000100003>
5. Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., Faraone, S. V., Greenhill, L. L., Howes, M. J., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B., Walters, E. E., & Zaslavsky, A. M. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *The American journal of psychiatry*, 163(4), 716–723. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.4.716>
6. 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. *Lancet*. 2015 May 30;385(9983):2190-6. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61684-6. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25726514.
7. Gomes, A. P., Soares, A., Kieling, C., Rohde, L. A., & Gonçalves, H. (2019). Mental disorders and suicide risk in emerging adulthood: the 1993 Pelotas birth cohort. *Revista de saude publica*, 53, 96. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.20190530012356>
8. Jou, Graciela Inchausti de, Amaral, Bruna, Pavan, Carolina Robl, Schaefer, Luiziana Souto, & Zimmer, Marilene. (2010). Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade: um olhar no ensino fundamental. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 23(1), 29-36. <https://doi.org/10.1590/S0102-79722010000100005>
9. Mattos, Paulo, Segenreich, Daniel, Saboya, Eloísa, Louzã, Mário, Dias, Gabriela, & Romano, Marcos. (2006). Adaptação transcultural para o português da escala Adult Self-Report Scale para avaliação do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 33(4), 188-194. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832006000400004>
10. Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, Howes MJ, Jin R, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE. The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med*. 2005 Feb;35(2):245-56. doi: 10.1017/s0033291704002892. PMID: 15841682.
11. Bukstein, Oscar. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, course, assessment, and diagnosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>. Acesso em 15 de janeiro de 2020.
12. Brent D, Bukstein O, Solanto MV. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-adults?search=attention%20deficit%20disorder%20treatment&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 . Acesso em 15 de janeiro de 2020.
13. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico. Venvanse. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VENVANSE> . Acesso em 14 de janeiro de 2021.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos- 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 014. 1-118p.
15. Castells, X., Blanco-Silvente, L. & Cunill, R. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane database Syst. Rev.* 8, CD007813 (2018).
16. Maneeton, N., Maneeton, B., Suttajit, S., Reungyos, J., Srisurapanont, M., Martin, S.D. Exploratory meta-analysis on lisdexamfetamine versus placebo in adult ADHD. *Drug Des Devel Ther*. 2014/10/23.2014;8:1685-93.
17. Stuhec, M., Lukic, P., Locatelli, L., Efficacy, acceptability, and tolerability of lisdexamfetamine, mixed amphetamine salts, methylphenidate, and modafinil in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2018/11/02.2019;53(2):121-33.



18. Lenzi, F., Cortese, S., Harris, J., Mais, G. Pharmacotherapy of emotional dysregulation in adults with ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Ver.* 2017/08/25.2018;84:359-67.
19. Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A.J., 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. *The Lancet Psychiatry* **5**, 727–738 (2018).
20. Weisler RH, Greenbaum M, Arnold V, Yu M, Yan M, Jaffee M, *et al.* Efficacy and safety of SHP465mixed amphetamine salts in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, forced-dose clinical study. *CNS Drugs* 2017;**31**(8):685-97. DOI: 10.1007/s40263-017-0455-7; NCT02604407; PMC5533822; PUBMED: 28712074
21. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240584>
22. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *American Journal of Psychiatry* 2000;**157**(5):816–8. DOI: 10.1176/ appi.ajp.157.5.816; PUBMED: 10784477
23. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a metaanalysis of follow-up studies. *Psychological Medicine* 2006; **36**(2):159–65. DOI: 10.1017/S003329170500471X; PUBMED: 16420712
24. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and metaregression in over 9000 patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;**233**:187–97.
25. Riera M, Castells X, Tobias A, Cunill R, Blanco L, Capellà D. Discontinuation of pharmacological treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of 63 studies enrolling 11,788 patients. *Psychopharmacology* 2017; Vol. 234, issue 17: 2657–71. DOI: 0.1007/s00213-017-4662-1; PUBMED: 28631099
26. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2013;**22**:961–9.
27. Matza LS, Devine MK, Haynes VS, Davies EW, Kostelec JM, Televantou F, Jordan JB. Health state utilities associated with adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Patient Prefer Adherence*. 2014 Jul 17;**8**:997-1006. doi: 10.2147/PPA.S62776. PMID: 25114511; PMCID: PMC4109631.
28. Braun S, Russo L, Zeidler J, Linder R, Hodgkins P. Descriptive comparison of drug treatment-persistent, -nonpersistent, and nondrug treatment patients with newly diagnosed attention deficit/hyperactivity disorder in Germany. *Clin Ther.* 2013 May;**35**(5):673-85. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.03.017. Epub 2013 Apr 13. Erratum in: *Clin Ther.* 2016 May;**38**(5):1254-1258. PMID: 23587606.
29. Zimovetz EA, Beard SM, Hodgkins P, Bischof M, Mauskopf JA, Setyawan J. A Cost-Utility Analysis of Lisdexamfetamine Versus Atomoxetine in the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Inadequate Response to Methylphenidate. *CNS Drugs.* 2016 Oct;**30**(10):985-96. doi: 10.1007/s40263-016-0354-3. PMID: 27530525; PMCID: PMC5035654.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 118 p. : il.
31. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE/Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>. Acesso em: 14 de janeiro de 2021.

32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE guideline [NG87]. 2019 [Internet]. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/NG87>>. Acesso em 14 de janeiro de 2021.
33. Scottish Medicines Consortium (SMC). Lisdexamfetamine dimesylate (Elvanse Adult). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/about-us/latest-updates/september-2015-decisions-news-release/>. Acesso em 14 de janeiro de 2021.
34. Serviço Nacional de Saúde. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.(INFARMED). Relatório público de avaliação de Elvanse (dimesilato de lisdexanfetamina) 2019. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&_3_redirect=%2F&_3_keywords=LISDEXAMFETAMINE&_3_groupId=15786 . Acesso em 14 de janeiro de 2021.
35. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Lisdexamfetamine dlmesylate (Vyvanse). Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Vyvanse-December-18-2009.pdf . Acesso em 14 de janeiro de 2021.
36. Pozzi M, Bertella S, Gatti E, Peeters GGAM, Carnovale C, Zambrano S, et al. Emerging drugs for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Expert Opinion on Emerging Drugs. 1o de outubro de 2020;25(4):395–407.
37. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. An Open-label, 52-Week, Multicenter Trial Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Centanafadine Sustained-Release Tablets in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 dez [citado 30 de dezembro de 2020]. Report No.: NCT03605849. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03605849>
38. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Centanafadine Sustained-release Tablets in Adults With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 out [citado 30 de dezembro de 2020]. Report No.: NCT03605680. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03605680>
39. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Centanafadine Sustained-release Tablets in Adults With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 out [citado 30 de dezembro de 2020]. Report No.: NCT03605836. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03605836>
40. MYDAYIS - amphetamine aspartate; amphetamine sulfate; dextroamphetamine saccharate; dextroamphetamine sulfate 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg, 50 mg. Fabricado por: Shire US Inc. 300 Shire Way, Lexington, MA 02421.
41. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>
42. Inc SP. Supernus Announces Positive Results from Phase III Study for SPN-812 in Adults with ADHD [Internet]. GlobeNewswire News Room. 2020 [citado 31 de dezembro de 2020]. Disponível em: <http://www.globenewswire.com/news-release/2020/12/22/2149742/0/en/Supernus-Announces-Positive-Results-from-Phase-III-Study-for-SPN-812-in-Adults-with-ADHD.html>
43. Innovative product pipeline to combat a range of diseases [Internet]. Tris Pharma. [citado 23 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.trispharma.com/innovation/pipeline/>
44. Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. [citado 24 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>



45. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681-90.
46. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr;163(4):716–23.



Anexo I – Escala Adult Self-Reported Scale (ASRS) – adaptação transcultural

Tabela 2. ASRS 18 itens (versão 1.1) – versão final em português.

Por favor, responda as perguntas abaixo se avaliando de acordo com os critérios do lado direito da página. Após responder cada uma das perguntas, circule o número que corresponde a como você se sentiu e se comportou nos últimos seis meses. Por favor, dê este questionário completo ao profissional de saúde para que vocês possam discutir na consulta de hoje.	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Freqüentemente	Muito freqüentemente
1. Com que freqüência você comete erros por falta de atenção quando tem de trabalhar num projeto chato ou difícil?	0	1	2	3	4
2. Com que freqüência você tem dificuldade para manter a atenção quando está fazendo um trabalho chato ou repetitivo?	0	1	2	3	4
3. Com que freqüência você tem dificuldade para se concentrar no que as pessoas dizem, mesmo quando elas estão falando diretamente com você?	0	1	2	3	4
4. Com que freqüência você deixa um projeto pela metade depois de já ter feito as partes mais difíceis?	0	1	2	3	4
5. Com que freqüência você tem dificuldade para fazer um trabalho que exige organização?	0	1	2	3	4
6. Quando você precisa fazer algo que exige muita concentração, com que freqüência você evita ou adia o início?	0	1	2	3	4
7. Com que freqüência você coloca as coisas fora do lugar ou tem de dificuldade de encontrar as coisas em casa ou no trabalho?	0	1	2	3	4
8. Com que freqüência você se distrai com atividades ou barulho a sua volta?	0	1	2	3	4
9. Com que freqüência você tem dificuldade para lembrar de compromissos ou obrigações?	0	1	2	3	4
PARTE A – TOTAL					
1. Com que freqüência você fica se mexendo na cadeira ou balançando as mãos ou os pés quando precisa ficar sentado (a) por muito tempo?	0	1	2	3	4
2. Com que freqüência você se levanta da cadeira em reuniões ou em outras situações onde deveria ficar sentado (a)?	0	1	2	3	4
3. Com que freqüência você se sente inquieto (a) ou agitado (a)?	0	1	2	3	4
4. Com que freqüência você tem dificuldade para sossegar e relaxar quando tem tempo livre para você?	0	1	2	3	4
5. Com que freqüência você se sente ativo (a) demais e necessitando fazer coisas, como se estivesse “com um motor ligado”?	0	1	2	3	4
6. Com que freqüência você se pega falando demais em situações sociais?	0	1	2	3	4
7. Quando você está conversando, com que freqüência você se pega terminando as frases das pessoas antes delas?	0	1	2	3	4
8. Com que freqüência você tem dificuldade para esperar nas situações onde cada um tem a sua vez?	0	1	2	3	4
9. Com que freqüência você interrompe os outros quando eles estão ocupados?	0	1	2	3	4
PARTE B – TOTAL					

Fonte: Mattos P., Segenreich D., Saboya E., Louzã M., Dias G., Romano M. Adaptação transcultural para o português da escala Adult Self-Report Scale para avaliação do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. Rev. psiquiatr. clín. [Internet]. 2006 [cited 2021 Feb 06]; 33(4): 188-194. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832006000400004&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832006000400004>.



Anexo II – Escala Conners' adult ADHD rating scale (CAARS) – exemplo de um dos questionários

Conners' Parent Rating Scale–Revised (S)

by C. Keith Conners, Ph.D.

Child's ID: _____ Gender: **M** **F**
(Circle One)

Birthdate: / / Age: _____ School Grade: _____
Month Day Year

Parent's ID: _____ Today's Date: / /
Month Day Year

Instructions: Below are a number of common problems that children have. Please rate each item according to your child's behavior in the last month. For each item, ask yourself, "How much of a problem has this been in the last month?", and circle the best answer for each one. If none, not at all, seldom, or very infrequently, you would circle 0. If very much true, or it occurs very often or frequently, you would circle 3. You would circle 1 or 2 for ratings in between. Please respond to each item.

NOT TRUE AT ALL (Never, Seldom) JUST A LITTLE TRUE (Occasionally) PRETTY MUCH TRUE (Often, Quite a Bit) VERY MUCH TRUE (Very Often, Very Frequent)

1. Inattentive, easily distracted	0	1	2	3
2. Angry and resentful	0	1	2	3
3. Difficulty doing or completing homework	0	1	2	3
4. Is always "on the go" or acts as if driven by a motor	0	1	2	3
5. Short attention span	0	1	2	3
6. Argues with adults	0	1	2	3
7. Fidgets with hands or feet or squirms in seat	0	1	2	3
8. Fails to complete assignments	0	1	2	3
9. Hard to control in malls or while grocery shopping	0	1	2	3
10. Messy or disorganized at home or school	0	1	2	3
11. Loses temper	0	1	2	3
12. Needs close supervision to get through assignments	0	1	2	3
13. Only attends if it is something he/she is very interested in	0	1	2	3
14. Runs about or climbs excessively in situations where it is inappropriate ..	0	1	2	3
15. Distractibility or attention span a problem	0	1	2	3
16. Irritable	0	1	2	3
17. Avoids, expresses reluctance about, or has difficulties engaging in tasks that require sustained mental effort (such as schoolwork or homework) ..	0	1	2	3
18. Restless in the "squirmy" sense	0	1	2	3
19. Gets distracted when given instructions to do something	0	1	2	3
20. Actively defies or refuses to comply with adults' requests	0	1	2	3
21. Has trouble concentrating in class	0	1	2	3
22. Has difficulty waiting in lines or awaiting turn in games or group situations	0	1	2	3
23. Leaves seat in classroom or in other situations in which remaining seated is expected	0	1	2	3
24. Deliberately does things that annoy other people	0	1	2	3
25. Does not follow through on instructions and fails to finish schoolwork, chores or duties in the workplace (not due to oppositional behavior or failure to understand instructions)	0	1	2	3
26. Has difficulty playing or engaging in leisure activities quietly	0	1	2	3
27. Easily frustrated in efforts	0	1	2	3



Anexo III – Estratégias de buscas utilizadas pelo demandante

Pubmed (140 registros)

- #1 lisdexamfetamine [TIAB] OR Lisdexamfetamine Dimesylate [MeSH]
- #2 "attention deficit hyperactivity disorder" [TIAB] OR Attention Deficit Disorder with Hyperactivity [MeSH] OR "attention deficit disorder" [TIAB] OR "ADHD" [TIAB] OR "ADDH" [TIAB] OR "attention deficit disorder*" [TIAB] OR "attention deficit*" [TIAB] OR "hyper-activ*" [TIAB] OR "hyperactiv*" [TIAB] OR "overactive" [TIAB] OR "inattentive" [TIAB] OR "impulsiv*" [TIAB] OR "hyperkinetic" [TIAB] OR "impulsivity" [TIAB] OR (attention [TIAB] AND deficit* [TIAB])
- #3 adults [TIAB] OR adult* [TIAB] OR adult [MeSH]

Scopus (112 registros)

- #1 TITLE-ABS("lisdexamfetamine")
- #2 TITLE-ABS("attention deficit hyperactivity disorder" OR "attention deficit disorder*" OR "attention deficit*" OR "hyper-activ*" OR "hyperactive*" OR "overactive" OR "inattentive" OR "impulsiv*" OR "hyperkinetic" OR "impulsivity") OR TITLE-ABS("attention" AND "deficit*")
- #3 TITLE-ABS("adults" OR "adult" OR "adult*")

Cochrane (64 registros)

- #1 "lisdexamfetamine":ti,ab
- #2 "attention deficit hyperactivity disorder":ti,ab OR "attention deficit disorder*":ti,ab OR "attention deficit*":ti,ab OR "hyper-activ*":ti,ab OR "overactive":ti,ab OR "hyperactive*":ti,ab OR "inattentive":ti,ab OR "impuliv*":ti,ab OR "hyperkinetic":ti,ab OR "impulsivity":ti,ab OR (attention AND deficit*):ti,ab
- #3 "adult":ti,ab OR "adult*":ti,ab OR "adults":ti,ab

Lilacs (11 registros)

tw:((tw:(lisdexamfetamine)) AND (tw:(lisdexanfetamina))) AND (db:("IBECS" OR "LILACS" OR "DECS"))

Anexo IV – Avaliação da qualidade metodológica da RS¹³ pelo AMSTAR2.

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p>		
<p>For Yes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Population</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Intervention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Comparator group</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Outcome</p>	<p>Optional (recommended)</p> <p><input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p>		
<p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <p><input type="checkbox"/> review question(s)</p> <p><input type="checkbox"/> a search strategy</p> <p><input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria</p> <p><input type="checkbox"/> a risk of bias assessment</p>	<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p>		
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <i>Explanation for including only RCTs</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>OR Explanation for including only NRSI</i></p> <p><input type="checkbox"/> <i>OR Explanation for including both RCTs and NRSI</i></p>		
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p>		
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <p><input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)</p> <p><input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy</p> <p><input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)</p>	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> searched trial/study registries</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p>		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include</p> <p><input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.</p>		



6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies Yes
- OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. No

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

- provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

- Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study Yes
- Partial Yes No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

- described populations
- described interventions
- described comparators
- described outcomes
- described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- described population in detail Yes
- described intervention in detail (including doses where relevant) Partial Yes
- described comparator in detail (including doses where relevant) No
- described study's setting
- timeframe for follow-up

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- unconcealed allocation, *and*
- lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- allocation sequence that was not truly random, *and* Yes
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome Partial Yes
- No Includes only NRSI

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- from confounding, *and*
- from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- methods used to ascertain exposures and outcomes, *and* Yes
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome Partial Yes
- Includes only RCTs No

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

- Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies Yes
- No No



11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs
For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis
- AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.
- AND investigated the causes of any heterogeneity

Yes
 No
 No meta-analysis conducted

For NRSI
For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis
- AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present
- AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available
- AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

Yes
 No
 No meta-analysis conducted

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs
- OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.

Yes
 No
 No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs
- OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results

Yes
 No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

- There was no significant heterogeneity in the results
- OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review

Yes
 No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

- performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias

Yes
 No
 No meta-analysis conducted



16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No |



Anexo V – Estimativa de custos no tratamento de eventos adversos realizada pelo demandante

Evento adverso	Frequência anual	Custo	Referência
Ansiedade	8%	R\$ 7,47	Weisler et al., 2009 (59) DATASUS (81) ⁷
Dor nas costas	5%	R\$ 10,44	Weisler et al., 2009 (59) DATASUS (81) ⁸
Boca seca	17%	R\$ 17,50	Weisler et al., 2009 (59) DATASUS (81) ⁹
Diminuição do apetite	14%	R\$ 5,75	Weisler et al., 2009 (59) DATASUS (81) ¹⁰
Dor de cabeça	17%	R\$ 44,28	Weisler et al., 2009 (59) DATASUS (81) ¹¹
Insônia	20%	R\$ 13,24	Weisler et al., 2009 (59) DATASUS (81) ¹²
Irritabilidade	11%	R\$ 11,00	Weisler et al., 2009 (59) DATASUS (81) ¹³
Espasmos musculares	5%	R\$ 27,27	Weisler et al., 2009 (59) DATASUS (81) ¹⁴
Nasofaringite	7%	R\$ 9,23	Weisler et al., 2009 (59) DATASUS (81) ¹⁵
Sinusite	7%	R\$ 10,03	Weisler et al., 2009 (59) DATASUS (81) ¹⁶
Infecção do trato respiratório superior	22%	R\$ 7,88	Weisler et al., 2009 (59) DATASUS (81) ¹⁷
Perda de peso	6%	R\$ 59,30	Weisler et al., 2009 (59) DATASUS (81) ¹⁸
Custo total ponderado/paciente		R\$ 24,38	Cálculo

Abreviações: BPS, base de preços em saúde; LDX, dimetilato de lisdexanfetamina

⁷ Análise do custo por atendimento da base de dados hospitalar do DATASUS - CIDs F06.4, F41.1

⁸ Análise do custo por atendimento da base de dados hospitalar do DATASUS - CIDs M54.0, M54.1, M54.2, M54.3, M54.4, M54.5, M54.6, M54.8, M54.9

⁹ Análise do custo por atendimento da base de dados hospitalar do DATASUS - CID R88.2

¹⁰ Análise do custo por atendimento da base de dados hospitalar do DATASUS - CIDs F50 e F50.9

¹¹ Análise do custo por atendimento da base de dados hospitalar do DATASUS - CID R51

¹² Análise do custo por atendimento da base de dados hospitalar do DATASUS - CIDs F51.0, F51.9, G47.0

¹³ Análise do custo por atendimento da base de dados hospitalar do DATASUS - CID: R45.4

¹⁴ Análise do custo por atendimento da base de dados hospitalar do DATASUS - CID R25.2

¹⁵ Análise do custo por atendimento da base de dados hospitalar do DATASUS - CIDs J00, J31.1

¹⁶ Análise do custo por atendimento da base de dados hospitalar do DATASUS - CIDs J01, J01.9, J01.9, J32, J32.8, J32.9

¹⁷ Análise do custo por atendimento da base de dados hospitalar do DATASUS - CIDs J06, J06.8, J06.9

¹⁸ Análise do custo por atendimento da base de dados hospitalar do DATASUS - CID R63.4

