



**DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA  
(VENVANSE<sup>®</sup>) NO TRATAMENTO DE PACIENTES  
ADULTOS COM TRANSTORNO DO DÉFICIT DE  
ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE**

---

**DOCUMENTO PRINCIPAL**

Solicitação de incorporação de tecnologia em saúde  
no SUS

Outubro 2020

**Dimesilato de lisdexanfetamina (Venvanse®) no tratamento de pacientes adultos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade**

Preparado por: IQVIA

Revisado por: TAKEDA

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

# Sumário

---

<b>1</b>	<b>Descrição clínica .....</b>	<b>7</b>
1.1	Características clínicas.....	7
1.2	Epidemiologia.....	9
1.3	Tratamentos .....	11
1.3.1	Tratamentos não farmacológicos.....	11
1.3.2	Tratamentos farmacológicos.....	12
1.4	Diretrizes clínicas.....	14
1.4.1	<i>Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA)</i> (21).....	15
1.4.2	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> (22).....	16
1.4.3	<i>Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad</i> (23) .....	17
1.4.4	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (24) .....	18
1.5	Escalas de avaliação do TDAH e resposta ao tratamento .....	18
1.6	Carga da doença.....	19
1.7	Necessidades não atendidas .....	22
1.8	Tecnologia .....	24
1.8.1	Indicações, contra-indicações e estrutura química (18,43) .....	24
1.8.2	Farmacodinâmica, farmacocinética e interações medicamentosas (18,43) .	26
1.9	Comparador.....	26
<b>2</b>	<b>Evidências científicas .....</b>	<b>27</b>
2.1	Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade.....	27
2.2	Busca de evidências e extração dos dados.....	28
2.3	Síntese das evidências científicas .....	29
2.3.1	Revisões sistemáticas.....	30
2.3.2	Estudos primários .....	32
2.4	Avaliação da qualidade metodológica .....	37
<b>3</b>	<b>Avaliação econômica – Custo-efetividade .....</b>	<b>37</b>
3.1	Objetivo do modelo .....	38
3.2	Principais parâmetros do modelo .....	38
3.2.1	População.....	38
3.2.2	Intervenção .....	38
3.2.3	Comparadores.....	38
3.2.4	Desfechos.....	38
3.2.5	Perspectiva .....	38
3.2.6	Horizonte de tempo.....	38
3.2.7	Desconto.....	38
3.3	Estrutura do modelo.....	39
3.4	Dados.....	40
3.4.1	Inputs de eficácia.....	40

---

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

3.4.2	Inputs de utilidade.....	42
3.4.3	Inputs de custo .....	42
3.5	Resultados.....	46
3.5.1	Caso base.....	46
3.5.2	Análise de sensibilidade univariada determinística.....	47
3.5.3	Análise de sensibilidade probabilística.....	50
<b>4</b>	<b>Avaliação econômica – Impacto orçamentário.....</b>	<b>52</b>
4.1	Objetivo do modelo .....	52
4.2	Principais parâmetros do modelo .....	52
4.2.1	População.....	52
4.2.2	Intervenção .....	52
4.2.3	Comparadores.....	52
4.2.4	Desfechos.....	52
4.2.5	Perspectiva .....	52
4.2.6	Horizonte de tempo.....	52
4.3	<b>Estrutura do modelo .....</b>	<b>53</b>
4.4	Dados.....	54
4.4.1	Funil populacional.....	54
4.4.2	Inputs de eficácia.....	57
4.4.3	Inputs de custo .....	57
4.5	Resultados.....	57
4.5.1	Caso base.....	57
4.5.2	Análise de sensibilidade univariada determinística.....	58
<b>5</b>	<b>Conclusão.....</b>	<b>61</b>
<b>Referências .....</b>		<b>62</b>
<b>Apêndice I: Estratégias de buscas utilizadas .....</b>		<b>71</b>
<b>Apêndice II – Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra .....</b>		<b>72</b>
<b>Anexo – Cópia da bula.....</b>		<b>74</b>

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

## **Listas de figuras**

---

Figura 1. Características sobrepostas e distintas de TDAH e comorbidades psiquiátricas comuns.....	20
Figura 2. Benefício e não benefício com tratamento por grupo de resultado.....	22
Figura 3. Fórmula estrutural do dimesilato de lisdexanfetamina .....	25
Figura 4. Fluxograma da revisão sistemática.....	29
Figura 5. Gráfico de floresta da comparação LDX versus PLB para o desfecho redução dos sintomas de gravidade do TDAH (avaliação do clínico).....	30
Figura 6. Gráfico de floresta da comparação LDX versus PLB para o desfecho variação ADHD-RS .....	31
Figura 7. Gráfico de floresta da comparação LDX versus PLB para o desfecho melhoria dos sintomas de TDAH.....	31
Figura 8. Gráfico de floresta da comparação LDX versus PLB para o desfecho melhoria dos sintomas de TDAH.....	32
Figura 9. Árvore de decisão utilizada no modelo.....	39
Figura 10. Árvore de decisão com taxa de progressão dos pacientes.....	41
Figura 11. Plano de custo-efetividade.....	46
Figura 12. Análise univariada determinística .....	48
Figura 13. Gráfico de dispersão .....	50
Figura 14. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade.....	51
Figura 15. Árvore de decisão utilizada no modelo.....	53
Figura 16. Impacto orçamentário em 5 anos .....	57
Figura 17. Análise determinística univariada .....	59

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

## **Lista de tabelas**

---

Tabela 1. Medicamentos aprovados pela ANVISA para uso em pacientes adultos com TDAH .....	13
Tabela 2. Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados dos estudos primários.....	33
Tabela 3. Avaliação individual do risco de viés nos ensaios clínicos pela ferramenta da Cochrane.....	37
Tabela 4. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos não randomizados pela escala Newcastle-Ottawa.....	37
Tabela 5. Inputs de eficácia.....	41
Tabela 6. Inputs de utilidade.....	42
Tabela 7. Custo mensal de manejo dos pacientes .....	43
Tabela 8. Posologia do LDX .....	43
Tabela 9. Preço proposto por apresentação do produto .....	44
Tabela 10. Custo por mg de LDX .....	44
Tabela 11. Eventos adversos e custo de manejo.....	45
Tabela 12. Resultados do caso base.....	46
Tabela 13. RCEI e VPL .....	47
Tabela 14. Resultados da análise univariada determinística.....	47
Tabela 15. Variáveis avaliadas na análise univariada determinística .....	49
Tabela 16. Variáveis avaliadas na análise de sensibilidade probabilística.....	51
Tabela 17. Filtros populacionais.....	56
Tabela 18. População elegível.....	56
Tabela 19. Impacto orçamentário em 5 anos.....	57
Tabela 20. Resultados da análise univariada determinística .....	58
Tabela 21. Variáveis avaliadas na análise univariada determinística .....	60

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

## **Lista de abreviaturas e siglas**

---

ADHD-RS	Escala de classificação do TDAH (do inglês, <i>ADHD Rating Scale</i> )
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BRIEF	Inventário de classificação de comportamento de função executiva (do inglês, <i>Behavior Rating Inventory of Executive Function</i> )
CADDRA	<i>Canadian Attention Deficity Hyperactivity Disorder Resource Alliance</i>
CGI-S	Escala de gravidade de Impressão global clínica (do inglês, <i>Clinical Global Impression Severity Scale</i> )
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (do inglês, <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> )
EA	Eventos adversos
EC	Ensaio clínico
ECNR	Ensaio clínico não randomizado
ECR	Ensaio clínico randomizado
FDA	<i>Food &amp; Drug Administration</i>
IC	Intervalo de confiança
LDX	Lisdexanfetamina
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PERMP	Medida permanente de desempenho do produto (do inglês, <i>Permanent Product Measure of Performance</i> )
PLB	Placebo
RR	Risco relativo
RS	Revisão sistemática
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

# 1 Descrição clínica

## 1.1 Características clínicas

### PONTOS-CHAVE

- O transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento.
- O indivíduo acometido pelo TDAH apresenta um padrão persistente de desatenção, hiperatividade e/ou impulsividade que interfere no funcionamento ou no desenvolvimento do paciente.
- O TDAH é uma das desordens mentais mais comuns que afetam as crianças em idade escolar; porém, também afeta muitos adultos.
- Com o avançar da idade, há a percepção de abrandamento dos sintomas; contudo, uma meta-análise demonstrou que 15% dos indivíduos podem persistir com os sintomas de TDAH aos 25 anos.

Os transtornos do neurodesenvolvimento são um grupo de condições que se manifestam, tipicamente, no período inicial da evolução do indivíduo (em geral, antes da criança iniciar sua vida escolar). O quadro é caracterizado por déficits no desenvolvimento, acarretando prejuízos no funcionamento pessoal, social, acadêmico e/ou profissional. Tais déficits variam desde limitações específicas na aprendizagem ou no controle de determinadas funções de ação até prejuízos globais em relação às habilidades sociais ou de inteligência (1).

Especificamente, o transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) se caracteriza como uma síndrome psiquiátrica. Sua primeira descrição ocorreu na segunda edição do documento “Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais” (do inglês, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM*), que caracterizou o TDAH como uma reação hipercinética da infância. Atualmente, esta doença está enquadrada na quinta edição do DSM como um transtorno do neurodesenvolvimento (1,2).

O indivíduo acometido pelo TDAH apresenta um padrão persistente de desatenção (torna-se incapaz de manter a atenção), hiperatividade (há um excesso de movimento de forma não adequada à configuração) e/ou impulsividade (indivíduo pratica

---

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

atos precipitados, "sem pensar", que ocorrem naquele momento) que interfere no funcionamento ou no desenvolvimento do paciente (1,3).

O quadro de *desatenção* se manifesta como divagação em tarefas, falta de persistência, dificuldade de manter o foco e desorganização. A *hiperatividade* se caracteriza por uma atividade motora excessiva em momentos não apropriados ou, por exemplo, conversar e se remexer em excesso. Nos adultos, este quadro se manifesta como inquietude extrema ou esgotamento dos outros devido às atividades do indivíduo com TDAH. Por fim, a *impulsividade* ocorre através de ações precipitadas que trazem elevado potencial de dano ao indivíduo (p. ex. atravessar a rua sem olhar), bem como pode se manifestar com intromissão social (p. ex. interromper os outros em excesso) e/ou tomar decisões importantes sem considerar as consequências a longo prazo (p. ex. assumir um emprego sem possuir todas as informações adequadas) (1).

O TDAH é uma das desordens mentais mais comuns que afetam as crianças em idade escolar; porém, também afeta muitos adultos (3). Esta condição geralmente se apresenta em crianças e adolescentes, com sintomas sendo percebidos pela grande maioria dos indivíduos antes dos 16 anos de idade (4). Com o avançar da idade, há a percepção de abrandamento dos sintomas; contudo, uma meta-análise demonstrou que 15% dos indivíduos podem persistir como sintomas de TDAH aos 25 anos (idade adulta) e, quando se incluem casos consistentes com a definição de TDAH em remissão, esta taxa sobe para aproximadamente 65% (5).

Até então, as causas específicas envolvidas no desenvolvimento do TDAH não estão elucidadas, mas acredita-se que causas multifatoriais estejam envolvidas. Há evidências de que fatores genéticos podem participar desse quadro e, ainda, que não seja somente um único gene associado ao TDAH, mas que este seria um distúrbio resultante de uma combinação de pequenos efeitos de vários genes (causa poligênica). Além disso, acredita-se que o nascimento prematuro, lesão cerebral, uso de substâncias tóxicas (p. ex. fumo, álcool) ou estresse extremo por parte da mãe durante a gravidez podem estar associados com o desenvolvimento do TDAH (3,6).

De forma fisiopatológica, o TDAH tem sido conceituado como um distúrbio que afeta a comunicação do lado frontal do cérebro, devido aos déficits associados no funcionamento cognitivo executivo. Especificamente em relação ao campo genético, os genes identificados por participar do processo de desenvolvimento do TDAH se relacionam com a síntese, o empacotamento, a liberação, a detecção e a reciclagem de

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

dopamina ou catecolaminas. Exemplos são os genes pós-sináptico DRD4, do transportador de dopamina e SNAP25 (6).

## 1.2 Epidemiologia

### PONTOS-CHAVE

- Apesar de reconhecido em muitos contextos, muitas vezes o TDAH em adultos permanece como uma comorbidade “oculta”, geralmente não diagnosticada, mesmo naqueles pacientes em tratamento psiquiátrico por outras condições.
- Estima-se que a prevalência mundial de TDAH em indivíduos adultos seja de 2,5%.

O TDAH em adultos foi reconhecido e tem sido tratado em diferentes países europeus. No entanto, esta patologia neste grupo de indivíduos ainda permanece como uma comorbidade “oculta”, geralmente não diagnosticada, mesmo naqueles pacientes em tratamento psiquiátrico de outras condições (7). Um dado mundial se refere a uma meta-análise realizada, a qual estimou um *pool* da taxa de prevalência de TDAH em indivíduos adultos (19-45 anos) de 2,5% (IC 95%, 2,1-3,1) (8).

Um estudo epidemiológico transnacional sobre o TDAH em adultos englobou 20 pesquisas de saúde mental da Organização Mundial da Saúde. Destas, 11 foram em países de alta renda (pesquisas nacionais: Bélgica, França, Alemanha, Itália, Holanda, Irlanda do Norte, Polônia, Portugal, Espanha e EUA; pesquisa regional: Espanha [Múrcia]), 5 de países de média-alta renda (pesquisas nacionais: Líbano, Romênia; uma pesquisa em todas as áreas urbanizadas do México; pesquisas regionais: Brasil [São Paulo] e Colômbia [Medellín]) e 4 de países de baixa-média renda (pesquisas nacionais: Colômbia e Iraque; uma pesquisa em todas as áreas urbanizadas do Peru; pesquisa regional: República Popular da China [Shenzhen]) (9).

Os resultados deste estudo apontaram uma prevalência média de TDAH em adultos na amostra total de 2,8%, significativamente havendo maior prevalência desta doença em países de alta renda (3,6%) e média-alta renda (3,0%) do que nos países de baixa-média renda (1,4%) ( $p < 0,001$ ). Além disso, a prevalência de adultos com TDAH foi significativamente relacionada com as seguintes características: sexo masculino (OR, 1,6; IC 95%, 1,3-1,9), idade jovem ( $p < 0,001$ ), baixa escolaridade ( $p < 0,001$ ) e estado civil solteiro ( $p = 0,004$ ) (9).

---

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Por outro lado, um estudo conduzido em oito países europeus (Áustria, Bélgica, Dinamarca, Alemanha, Holanda, Espanha, Suécia e Reino Unido), com pacientes do sistema de atendimento ambulatorial psiquiátrico ( $n = 2.284$ ), demonstrou que 47,2% deles foram detectados com TDAH. A prevalência estimada do TDAH em adultos nesses países apresentou valores diferentes conforme os critérios dos instrumentos de avaliação utilizados, variando entre 15,8% (IC 95%, 14,2-17,4) e 17,4% (IC 95%, 15,7-19,0) (10).

Outro estudo, que englobou pacientes atendidos em centros acadêmicos de serviços psiquiátricos na República Tcheca e Hungria, detectou taxas de prevalência de TDAH (não diagnosticado) em adultos ( $n = 708$ ), as quais variaram entre 6,99% (IC 95%, 5,11-8,86) e 9,27% (IC 95%, 7,13-11,40), de acordo com os instrumentos de avaliação aplicados (7). Por outro lado, na cidade de Querétaro (México), um estudo com 161 indivíduos não psicóticos provindos de um serviço ambulatorial psiquiátrico (Centro Comunitário de Saúde Mental) sugeriu uma prevalência de TDAH em 16,8% nestes pacientes, os quais buscaram assistência devido a outros sintomas psiquiátricos, com maior frequência nas mulheres (63,3%) do que nos homens (11).

Especificamente no Brasil, poucos estudos reportam dados epidemiológicos de adultos com TDAH. Um deles se refere a uma coorte populacional de nascidos no ano de 1993 ( $n = 3.781$ ; sendo 53,4% mulheres), na cidade de Pelotas/RS, caracterizando 22 anos de seguimento. Dentre as desordens mentais analisadas neste estudo, o TDAH ( $n = 169$ ) apresentou uma prevalência geral de 4,5% (homens: 4,1%; mulheres: 4,8%) (12). Outro estudo, na cidade de Salvador/BA, apontou a prevalência do TDAH em adultos presos (sistema fechado:  $n = 290$ ; e semiaberto:  $n = 207$ ), sendo ela de 4,1% ( $n = 12$ ) e 5,3% ( $n = 11$ ), respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) entre os regimes prisionais (13).

Na cidade de São Paulo/SP, um estudo analisou o perfil sociodemográfico de pacientes adultos com TDAH atendidos em um ambulatório especializado, entre 2002 e 2005. Do total de pacientes participantes ( $n = 102$ ), 61,2% pertenciam ao sexo masculino e 48,0% dos participantes eram solteiros. A média de idade dos indivíduos foi de 33,2 anos ( $\pm 9,21$ ). Em relação ao nível educacional, 90,2% apresentavam o ensino médio completo e 41,2% havia obtido o grau superior (14).

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

### 1.3 Tratamentos

O TDAH raramente afeta um único domínio funcional do indivíduo, mas sim diversos aspectos do seu bem-estar, como a sua saúde física e funcionamentos acadêmico, social e ocupacional. Por isso, o tratamento do TDAH transpassa diferentes medidas farmacológicas e não farmacológicas, incluindo, por exemplo, psicoeducação, aprendizado e apoio acadêmico, psicoterapia individual e familiar, tratamento sintomático e tratamento de distúrbios associados (2,6).

A seguir, serão apresentados os principais tratamentos envolvidos no manejo do TDAH em indivíduos adultos. Detalhes mais específicos sobre as indicações desses tratamentos serão elucidados no tópico “1.4 Diretrizes clínicas”.

#### 1.3.1 Tratamentos não farmacológicos

##### PONTOS-CHAVE

- A associação entre tratamento farmacológico e não farmacológico (tratamento multimodal) produz melhores resultados do que as duas estratégias separadamente.
- Revisão sistemática aponta que a terapia cognitivo-comportamental apresenta bons resultados no tratamento de TDAH em adultos. Outras opções incluem remediação e reabilitação cognitivas, e terapias baseadas em *mindfulness*.

A combinação do tratamento farmacológico com o tratamento psicossocial é o ideal para o tratamento do indivíduo com TDAH, e nenhum tratamento deve se sobrepor ao outro. Em relação aos tratamentos não farmacológicos (psicossociais) envolvidos no manejo do TDAH, incluem-se: psicoeducação específica para pacientes e familiares; terapia cognitivo-comportamental adaptada para o TDAH, com foco no desenvolvimento de habilidades de organização, priorização e gerenciamento do tempo; entre outros. As evidências demonstram que há sucesso nessas terapias isoladamente ou em adição à farmacoterapia; porém, há a obtenção de maior eficiência terapêutica quando as intervenções psicossociais são realizadas juntamente com as medidas farmacológicas (tratamento multimodal) (15).

Uma revisão sistemática (RS) sobre intervenções não farmacológicas em adultos com TDAH incluiu, ao final, 32 ensaios clínicos randomizados (ECRs) sobre o tema. A opção terapêutica mais avaliada, com 14 estudos, foi a terapia cognitivo-comportamental. Os resultados desses estudos sugerem amplamente que essa intervenção está

##### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

associada a uma redução nos principais sintomas comportamentais do TDAH e que pode ser fornecida em grupo, individualmente ou pela internet. No entanto, há uma heterogeneidade marcante entre os estudos, tanto em termos de tamanho da amostra, desenho e qualidade do estudo, quanto em termos do tipo de mudança nos sintomas de TDAH identificados. Algumas outras intervenções também mostraram resultados benéficos na remediação e reabilitação cognitivas, como terapias baseadas em *mindfulness* e, em certa medida, terapia comportamental dialética e hipnoterapia, mas também em estudos com limitações importantes (16).

### 1.3.2 Tratamentos farmacológicos

#### PONTOS-CHAVE

- O tratamento farmacológico do TDAH pode ser realizado com medicamentos estimulantes ou não estimulantes. Esses últimos não possuem registro sanitário no Brasil ou não tem indicação para tratamento de TDAH em bula.
- Os medicamentos estimulantes são a primeira linha de tratamento do TDAH.
- Estão disponíveis no Brasil o metilfenidato e o dimesilato de lisdexanfetamina (LDX).
- O metilfenidato bloqueia os transportadores pré-sinápticos de dopamina e noradrenalina, o que resulta no aumento da transmissão de catecolamina. O LDX, além de agir em ambas as inibições, aumenta o efluxo pré-sináptico da dopamina.
- LDX é o primeiro estimulante pró-fármaco disponibilizado como uma opção de tratamento com longa duração de ação, com baixa probabilidade de abuso e um perfil de tolerabilidade consistente com outros medicamentos estimulantes.

Os tratamentos farmacológicos para o TDAH se subdividem em dois principais grupos: o de medicamentos estimulantes (ou psicoestimulantes) e o de medicamentos não estimulantes. Além do mecanismo farmacológico, ambos apresentam diferenças em relação às formas farmacêuticas e perfis farmacocinéticos (2).

Outros tratamentos têm mostrado benefício, mas não possuem aprovação regulatória para o uso em adultos com TDAH. Tais tratamentos são exemplificados pelos medicamentos bupropiona e os antidepressivos tricíclicos (p. ex. imipramina) (6).

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

### 1.3.2.1 Estimulantes (ou psicoestimulantes)

Até os dias de hoje, os psicoestimulantes continuam a ser a primeira linha de medicamentos para o manejo do TDAH. De forma geral, os estimulantes são drogas simpatomiméticas que aumentam as concentrações de catecolaminas intrasinápticas. Dentre os medicamentos disponíveis no Brasil estão o metilfenidato, que bloqueia os transportadores pré-sinápticos de dopamina e noradrenalina, o que resulta no aumento da transmissão de catecolamina; e o dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) que, além de agir em ambas as inibições, aumenta o efluxo pré-sináptico da dopamina (2,6). A seguir, a Tabela 1 apresenta os medicamentos aprovados pela ANVISA, com registros válidos e com indicação em bula para uso em pacientes adultos com TDAH (17).

**Tabela 1.** Medicamentos aprovados pela ANVISA para uso em pacientes adultos com TDAH

Nome comercial	Classificação	Indústria farmacêutica	Nº registro (ANVISA)*	Forma farmacêutica	Dosagem (mg)	Duração da ação (horas)
<b>Cloridrato de metilfenidato</b>						
Concerta®	Referência	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda	112363357	Comprimido revestido de liberação prolongada	18, 36 e 54	12
Ritalina®	Referência	Novartis Biociências S/A	100680080	Comprimido simples	10	3-4
				Cápsula gelatinosa dura com microgrânulos de liberação modificada	10, 20, 30 e 40	8
Tedeaga®	Similar	Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	167730584	Comprimido	10	3-4
Cloridrato de metilfenidato	Genérico	EMS S/A	102351224	Comprimido	10	3-4
Cloridrato de metilfenidato	Genérico	Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda	167730565	Comprimido	10	3-4
Cloridrato de metilfenidato	Genérico	Nova Química Farmacêutica S/A	126750292	Comprimido	10	3-4
<b>Dimesilato de lisdexanfetamina</b>						
Juneve®	Similar	Shire Farmacêutica Brasil Ltda.	169790022	Cápsula gelatinosa dura	30, 50 e 70	12
Venvanse®	Referência	Shire Farmacêutica Brasil Ltda.	169790004	Cápsula gelatinosa dura	30, 50 e 70	12

NOTA: \*O registro é referente ao nome comercial e não a cada forma farmacêutica e dosagem.

LEGENDA: ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; TDAH, transtorno do déficit de atenção/hiperatividade

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Pela necessidade observada ao longo do tempo de se tratar o TDAH fora do ambiente escolar/acadêmico, de trabalho ou dos encontros sociais, formulações de liberação prolongada foram desenvolvidas. Além disso, há a recomendação de que os medicamentos psicoestimulantes sejam iniciados na menor dose possível, uma vez ao dia, e "titulados" (aumento da dose a cada 3-7 dias) até que uma resposta seja observada ou até que ocorra o surgimento de eventos adversos (EAs) (6).

Especificamente o LDX, conhecido comercialmente por Venvanse®, obteve sua aprovação regulatória em 2007 pela *Food & Drug Administration* (FDA) (18), sendo o primeiro estimulante pró-fármaco disponibilizado como uma opção de tratamento com longa duração de ação, potencialmente com baixa probabilidade de abuso e um perfil de tolerabilidade consistente com outros medicamentos estimulantes. Assim, há liberação gradual do medicamento durante o dia e resultados de boa eficácia, com duração da ação de 13 horas em crianças e 14 horas em adultos (19).

### 1.3.2.2 Não estimulantes

Os fármacos não estimulantes para uso no TDAH compreendem a atomoxetina e os agonistas alfa-adrenérgicos (anti-hipertensivos). O primeiro é um potente inibidor específico da recaptação de noradrenalina. Já os agonistas alfa-adrenérgicos são exemplificados pela clonidina e guanfacina, sendo esta última mais seletiva para o receptor alfa-2A (6). Dentre esses três princípios ativos, apenas a clonidina tem medicamento registrado no Brasil, entretanto sendo indicada apenas para o tratamento de hipertensão (20).

## 1.4 Diretrizes clínicas

### PONTOS-CHAVE

- LDX é recomendado como primeira linha de tratamento de adultos com TDAH nos guias de prática clínica dos seguintes órgãos:
  - *Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance* (CADDRA) (Canadá)
  - *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (Inglaterra e País de Gales)
  - *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad* (Espanha)
- O Ministério da Saúde brasileiro ainda não instituiu Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento do TDAH em adultos.

---

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

#### 1.4.1 Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA) (21)

A *Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance* (CADDRA), uma organização sem fins lucrativos para profissionais da área médica, de saúde e de pesquisa, com interesse no campo do TDAH, mantém um guia de prática clínica para orientar o diagnóstico e manejo do transtorno.

O “*Canadian ADHD Practice Guidelines*” (4ª edição, 2018) ressalta que o tratamento psicossocial no manejo do TDAH é uma abordagem preferida por muitos, sendo recomendado como o tratamento de primeira linha para aqueles em fase pré-escolar. Isso porque as intervenções psicossociais desempenham um papel crucial durante as primeiras transições do indivíduo, na passagem da adolescência para a fase adulta. Especificamente para os adultos, a terapia cognitivo-comportamental é reconhecida como um tratamento psicológico efetivo. Tal terapia foca na interação entre cognição, emoção e comportamento do indivíduo e, direcionada principalmente ao TDAH, foca em questões como gerenciamento de tempo e habilidades organizacionais.

Sobre o tratamento farmacológico, o referido documento recomenda para os adultos com TDAH o seguinte:

- 1ª linha de tratamento: psicoestimulantes de ação prolongada (p. ex. metilfenidato e anfetaminas, tais como LDX), por possuírem melhor perfil de risco-benefício e eficácia por tamanho e duração do efeito. Além disso, mantém a privacidade dos indivíduos no trabalho ou em ambientes sociais, já que diminui a necessidade de múltiplas doses ao longo do dia e melhora a adesão terapêutica;
- 2ª linha de tratamento: atomoxetina, guanfacina (liberação prolongada) e psicoestimulantes de ação curta/intermediária. Estas opções podem ser usadas pelos pacientes que apresentaram efeitos adversos significativos com o uso dos medicamentos de 1ª linha (ou apresentam contraindicação), ou que não têm acesso a eles. No entanto, estes medicamentos de 2ª linha podem ter, em relação aos de 1ª linha, tamanho de efeito menor, duração subótima de ação ou reduzido perfil de risco-benefício. Os medicamentos não estimulantes podem ser usados em combinação com os agentes de 1ª linha com o objetivo de aumentar a resposta ao tratamento;

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- 3<sup>a</sup> linha: bupropiona, clonidina, imipramina e modafinil. Os antipsicóticos atípicos estão entre os agentes utilizados para o tratamento de comorbidades comumente vistas nos indivíduos com TDAH. Esta 3<sup>a</sup> linha de tratamento geralmente é reservada para os casos resistentes aos demais tratamentos porque requer cuidados especializados. Exceder as doses máximas recomendadas pela CADDRA é também visto como uma opção de 3<sup>a</sup> linha de tratamento, podendo ser considerado após a tentativa de doses regulares de diferentes opções.

#### 1.4.2 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (22)

O protocolo clínico apresentado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), órgão público do Departamento de Saúde do Reino Unido, apresentou em 2019 uma atualização sobre as condutas para o diagnóstico e manejo do TDAH.

No manejo desta condição em adultos, a indicação de medicamentos deve ocorrer se os sintomas do TDAH ainda causam comprometimento significativo (em pelo menos um domínio) após modificações ambientais. O tratamento não farmacológico deve ser considerado quando o indivíduo adulto opta por não tomar o medicamento, ou quando apresenta dificuldade na adesão ao mesmo, ou quando considera a medicação ineficaz ou não consegue tolerá-la. A associação do tratamento farmacológico e não farmacológico deve ser considerada para aqueles que apresentaram benefícios com o medicamento, mas os sintomas ainda causam comprometimento significativo (em pelo menos um domínio). Os tratamentos não farmacológicos podem envolver: intervenção psicológica estruturada, acompanhamento regular de forma pessoal ou por telefone e terapia cognitivo-comportamental.

Em relação ao tratamento medicamentoso, tal documento orienta que, ao se prescrever medicamentos estimulantes para o manejo do TDAH, deve-se pensar nas liberações modificadas e preparações únicas diárias por alguns motivos, tais como: conveniência, melhorar a adesão ao tratamento, reduzir o estigma (p. ex. não há necessidade de tomar o medicamento na escola ou no trabalho), entre outros. No entanto, deve-se também pensar em utilizar preparações de liberação imediata e modificada para proporcionar otimização do efeito (p. ex. metilfenidato de liberação modificada pela manhã e metilfenidato de liberação imediata em outra hora do dia para prolongar a duração do efeito).

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Este protocolo clínico recomenda, especificamente para os indivíduos adultos com TDAH, os seguintes tratamentos farmacológicos:

- 1<sup>a</sup> linha de tratamento: LDX ou metilfenidato;
- Considerar a mudança de tratamento para LDX para aqueles que fizerem teste por seis semanas com metilfenidato (ou vice-versa), porém, não obtiverem benefícios suficientes (redução dos sintomas ou do prejuízo associado);
- Considerar dexanfetamina para os indivíduos cujos sintomas estão respondendo ao tratamento com LDX, mas que não podem tolerar o perfil de efeito mais longo;
- Oferecer atomoxetina nas seguintes situações:
  - Paciente não tolera LDX ou metilfenidato;
  - Os sintomas não responderam a duas tentativas, de seis semanas cada, com LDX e metilfenidato, tendo sido consideradas preparações alternativas e doses adequadas.
- Não oferecer medicamentos como guanfacina e antipsicóticos atípicos para tais indivíduos que não tenham recebido orientação de um serviço terciário de TDAH.

#### 1.4.3 *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad* (23)

Em 2017, na Espanha, o *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad*, juntamente com outras instituições, elaborou um guia de prática clínica para o Sistema Nacional de Saúde. Tal documento, que será aqui apresentado, intitula-se “*Guía de Práctica Clínica sobre las Intervenciones Terapéuticas en el Transtorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH)*”. Os aspectos que serão demonstrados são referentes somente à população adulta com TDAH.

As recomendações deste protocolo clínico são as seguintes:

- 1<sup>a</sup> linha de tratamento: para os casos moderados a graves, recomenda-se o tratamento farmacológico; já para os casos mais leves, recomenda-se o tratamento psicológico ou farmacológico;

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- Opções de fármacos para utilização em indivíduos adultos com TDAH: metilfenidato, LDX, guanfacina e atomoxetina. Na Espanha, o único fármaco com indicação aprovada para o TDAH em adultos é a atomoxetina. No entanto, os pacientes pediátricos que utilizam metilfenidato de liberação prolongada ou LDX podem continuar fazendo uso de tais medicamentos, se necessário, ao atingir a maioridade;
- Recomenda-se os controles antropométricos e dos sinais vitais (p. ex. pressão arterial e frequência cardíaca), devido aos EAs cardiovasculares dos fármacos anteriormente citados, bem como aos possíveis eventos sobre o crescimento do indivíduo;
- Em relação às terapias psicológicas para o TDAH, recomenda-se como primeira opção a terapia cognitivo-comportamental.

#### **1.4.4 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (24)**

Atualmente, não há no Brasil um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) orientando as condutas de diagnóstico e tratamento do TDAH no âmbito do SUS. No entanto, em novembro de 2019, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) propôs a elaboração de um escopo para este PCDT, a qual consiste na primeira etapa do processo de elaboração/revisão de um protocolo clínico baseado em evidências científicas para o manejo desta patologia. Dessa forma, até o momento, o documento final não se encontra disponível.

#### **1.5 Escalas de avaliação do TDAH e resposta ao tratamento**

Existem vários questionários que utilizam os critérios da DSM e que são usados para rastreio, avaliação da gravidade e frequência de sintomas, e acompanhamento do tratamento, podendo ser respondidos pelos médicos ou pelos pacientes (autoaplicados). Para o acompanhamento dos pacientes, destacam-se o *ADHD Rating Scale* (ADHD-RS) e o *Clinical Global Impression* (CGI).

O ADHD-RS-IV (baseado no DSM-IV) é um questionário que abrange a frequência e a gravidade dos sintomas de desatenção (9 itens) e hiperatividade-impulsividade (9 itens) (25). Essa ferramenta foi desenvolvida para uso em crianças e adolescentes, mas já foi adaptada para ser autoaplicada por adultos (26).

#### **CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

A escala *Clinical Global Impression* (CGI) é utilizada para avaliar a gravidade dos sintomas (*Clinical Global Impression of Severity*, CGI-S) e a melhora dos sintomas ao longo do tempo (*Clinical Global Impression of Improvement*, CGI-I). Essa é uma ferramenta preenchida pelo médico, que avalia em uma escala de 1 a 7 o estado atual do paciente. O médico faz um julgamento sobre o quadro total do paciente em cada visita: a gravidade da doença, o nível de angústia do paciente e outros aspectos de incapacidade, e o impacto da doença no funcionamento. O CGI deve ser aplicado sem levar em consideração a crença do médico de que qualquer alteração clínica seja ou não devida ao tratamento farmacológico, e sem considerar a etiologia dos sintomas (27).

A resposta ao tratamento tem sido considerada como uma melhora, desde o início do tratamento, igual ou maior que 25-30% nas escalas que avaliam sintomas, por exemplo a ADHD-RS (28). Como essa avaliação não leva em conta os níveis basais de sintomas, alguns autores recomendam associar a isso uma segunda medida de melhora clínica (por exemplo, CGI-I de 1 [melhora] ou 2 [muita melhora]) (29).

## 1.6 Carga da doença

### PONTOS-CHAVE

- O TDAH frequentemente está associado a outras condições (principalmente como consequência da doença não tratada), tais como: prejuízos na qualidade de vida e nos relacionamentos; distúrbios de humor; ansiedade; suscetibilidade a vícios; ocorrência de depressão e até suicídio.
- Uma revisão sistemática revelou que o tratamento pode melhorar os resultados de longo prazo do TDAH. Os desfechos mais impactados com o tratamento em adultos foram desfechos na direção de veículos; obesidade; autoestima e funcionamento social.

Indivíduos adultos com TDAH têm um impacto negativo profundo no funcionamento da rotina diária de suas vidas o que, consequentemente, está atrelado a uma pior qualidade de vida. Está estabelecida a relação de que os indivíduos com TDAH e déficits executivos apresentam níveis significativamente mais altos de problemas, principalmente aqueles relacionados ao desempenho acadêmico e educacional, a questões sociais, ao desemprego (questões profissionais), criminalidade, autocuidados e acidentes de trânsito. Deve-se também considerar que o dano originado pelo TDAH não tratado inclui o tempo e energia requeridos para os indivíduos e aqueles que os apoiam lidarem com os desafios relacionados à doença (21,30).

---

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Além do impacto do próprio TDAH nos indivíduos adultos, esta doença frequentemente está associada a outras condições (principalmente como consequência da doença não tratada), tais como: prejuízos na qualidade de vida e nos relacionamentos interindividuais; distúrbios de humor; ansiedade (a qual comumente confunde o diagnóstico e tratamento do TDAH e manifesta-se através de sintomas sociais, generalizados ou de pânico); suscetibilidade aos diferentes vícios, levando ao abuso de substâncias como o fumo (adolescentes e adultos com TDAH fumam duas vezes mais do que os indivíduos sem TDAH); ocorrência de depressão e até suicídio (6,15) (Figura 1).

**Figura 1.** Características sobrepostas e distintas de TDAH e comorbidades psiquiátricas comuns



Traduzido de Katzman et al. (2017) (31)

Um estudo europeu (Áustria, Bélgica, Dinamarca, Alemanha, Holanda, Espanha, Suécia e Reino Unido) englobou 1.986 pacientes adultos com TDAH e constatou que tais pacientes têm um alto impacto clínico com comorbidades psiquiátricas, tais como depressão (43,0%) e desordens de ansiedade (36,4%). Além disso, tais pacientes apresentaram alto escore de incapacidade, baixa qualidade de vida autorreferida e aumento do comprometimento funcional (32).

O TDAH em adultos tem sido associado a pior habilidade de dirigir e maior incidência de acidentes de trânsito e acidentes com veículos motorizados (33). Um estudo recente descobriu que adultos japoneses com TDAH visitavam médicos 10 vezes mais frequentemente do que um grupo controle sem TDAH, e tinham taxas de visitas à

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

emergência e hospitalização três vezes maiores do que os controles (34). Indivíduos com TDAH na Dinamarca têm uma expectativa de vida mais baixa e mais que o dobro do risco de morte do que adultos sem TDAH. Isso foi atribuído principalmente à morte accidental e às características associadas ao TDAH, como comportamento de risco (35).

O transtorno também está relacionado a alto impacto financeiro. Um estudo com população adulta dinamarquesa com TDAH ( $n = 5.269$ ), que não havia recebido o diagnóstico na infância, calculou os custos relacionados com a doença para o ano de 2010. Constatou-se que houve um custo médio de 20.134 euros a mais para cada adulto com TDAH quando comparado com cada controle (mesmo sexo e sem diagnóstico psiquiátrico). Além disso, os pacientes com TDAH significativamente ( $p < 0,05$ ) apresentaram renda financeira consideravelmente menor que seus controles, bem como pagavam menos impostos, possuíam custos mais altos com a saúde e assistência social, e apresentaram mais episódios de crimes relacionados a roubo, vandalismo e trânsito (36).

Na Alemanha, um estudo analisou a base de dados de um seguro de saúde estatutário, na qual um total de 25.300 indivíduos foram diagnosticados com TDAH, sendo 5.470 indivíduos adultos ( $\geq 18$  anos de idade). De forma geral, constatou-se que os pacientes com TDAH "custavam" cerca de 1.500 euros a mais anualmente do que os indivíduos sem esta doença ( $p < 0,001$ ). Interessantemente, os custos com saúde diminuíram de forma notável entre os adultos jovens (18-30 anos), principalmente os custos relacionados ao tratamento com psicoestimulantes e psiquiatras, e esta situação sugere uma lacuna de atendimento aos pacientes com TDAH na transição da infância para a vida adulta. No entanto, o contrário foi observado (aumento dos custos) entre os adultos com mais de 30 anos, sendo estes os que apresentavam maiores taxas de comorbidades (37).

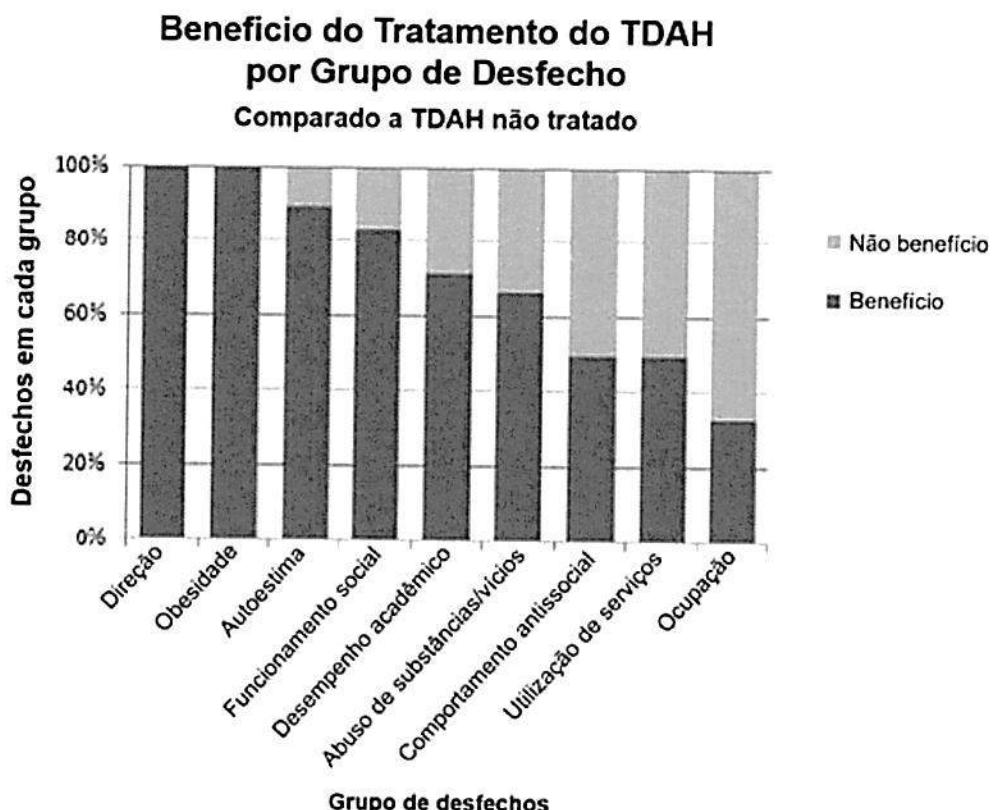
Uma revisão sistemática que incluiu 351 estudos investigou desfechos em longo prazo do TDAH, comparando adultos, adolescentes e crianças tratados (tratamento farmacológico, não farmacológico ou multimodal) e não tratados. Foram avaliados: uso de drogas ilícitas/abuso de substâncias; desfechos acadêmicos; comportamento antissocial; funcionamento social; ocupação; autoestima; desfechos na direção de veículos; utilização de serviços de saúde; e obesidade. Os estudos incluídos demonstraram que, sem tratamento, as pessoas com TDAH frequentemente apresentam resultados piores em longo prazo, e que o tratamento pode melhorá-los para alguns indivíduos, mas não necessariamente até o grau de pacientes-controle saudáveis. Os

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

desfechos mais impactados com o tratamento foram na direção de veículos; obesidade; autoestima e funcionamento social (38) (Figura 2).

**Figura 2.** Benefício e não benefício com tratamento por grupo de resultado



Fonte: traduzido de Shaw et al. (2012) (38)

### 1.7 Necessidades não atendidas

#### PONTOS-CHAVE

- Atualmente o Sistema Único de Saúde não disponibiliza opções farmacológicas para o tratamento do TDAH em adultos.
- Dentre as alternativas disponíveis no mercado brasileiro, o LDX é o primeiro psicoestimulante na forma de pró-droga usado no tratamento do TDAH uma vez ao dia. Essa posologia contrasta com a necessidade de duas a três tomadas por dia dos demais medicamentos.
- O esquema posológico do LDX tem o potencial de aumentar a adesão ao tratamento.

O TDAH é um transtorno do neurodesenvolvimento relacionado a alta incapacidade. Atualmente os pacientes não dispõem de tratamento farmacológico para

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

essa condição no Sistema Único de Saúde. Com relação aos medicamentos disponíveis no mercado, sabe-se que os psicoestimulantes tradicionais (liberação imediata) apresentam, no geral, uma duração de ação de 4-6 horas (em média) e, consequentemente, devem ter um esquema posológico com ingestão do medicamento de 2 a 3 vezes ao dia, devido ao curto tempo de meia vida da substância. Desta forma, os indivíduos adultos com TDAH se veem obrigados a tomar o seu medicamento no ambiente de trabalho ou em encontros sociais, o que leva à perda de sua privacidade e estigmatização da doença. Além disso, à medida em que a frequência de tomadas diárias do medicamento aumenta, percebe-se uma diminuição na adesão ao tratamento, o que pode levar às lacunas na cobertura dos sintomas do TDAH (39).

O LDX é o primeiro psicoestimulante na forma de pró-droga usado no tratamento do TDAH uma vez ao dia. Devido às suas propriedades de longa ação, o LDX permanece farmacologicamente inativo até que um processo enzimático (predominantemente associado aos glóbulos vermelhos) o converta no princípio ativo, D-anfetamina, e no aminoácido lisina. Além disso, os estudos sugerem que a biodisponibilidade da D-anfetamina do LDX não é afetada por fatores gastrointestinais, como o pH gástrico ou a motilidade gastrointestinal. Assim, constata-se uma baixa variabilidade interpacientes em relação aos parâmetros farmacocinéticos do LDX (40).

Em comparação com outros medicamentos psicoestimulantes, o LDX demonstrou maior efeito tempo-dependente. Pesquisas que utilizam o sistema norte-americano *Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance*, demonstraram que o potencial de abuso do LDX é muito baixo (41), o que pode ser explicado por ignorar, de forma geral, o metabolismo de primeira passagem. Em comparação a outro sulfato de D-anfetamina de liberação imediata, observou-se para o LDX um menor potencial de efeitos relacionados ao abuso da substância. Além disso, o LDX apresenta perfil de eficácia e tolerabilidade comparável a outros psicoestimulantes de liberação prolongada utilizados no tratamento do TDAH (42).

Tanto o metilfenidato como o LDX atuam por inibir a receptação de dopamina e noradrenalina. No entanto, diferenciando-se do metilfenidato, o LDX também apresenta um efeito de ação direta sobre a liberação de dopamina. Assim, o efeito desta anfetamina através de ambos os mecanismos de ação pode ter grande importância onde ocorre o predomínio dos sintomas de desatenção do TDAH, o que explicaria porque as anfetaminas parecem apresentar tamanho de efeito significativamente maior do que o metilfenidato (19).

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

## 1.8 Tecnologia

### 1.8.1 Indicações, contraindicações e estrutura química (18,43)

O LDX (dimesilato de lisdexamfetamina; nome comercial: Venvanse®) possui duas indicações segundo registro da ANVISA: 1) TDAH em crianças (com idade superior a 6 anos), adolescentes e adultos, e 2) transtorno de compulsão alimentar em adultos. Conforme objetivo desse dossiê, será dada atenção à primeira indicação, em especial para a população adulta.

O diagnóstico do TDAH deve estar relacionado a sintomas de hiperatividade e impulsividade ou falta de atenção, que provocam prejuízo clinicamente significativo à funcionalidade do paciente (desempenho social, acadêmico, entre outros), não devendo ser atribuído a outro transtorno mental.

LDX está disponível na forma farmacêutica de cápsula dura, nas doses de 30mg, 50mg e 70mg. O medicamento deve ser administrado oralmente pela manhã, com ou sem alimentos, devido ao potencial de insônia. As cápsulas podem ser administradas inteiras ou abertas (neste último caso, dissolvidas em alimentos pastosos ou líquidos).

A dose diária deve ser individualizada, pois varia de acordo com a necessidade terapêutica e a resposta de cada paciente, devendo ser escolhida a menor dose eficaz. Aos pacientes que estão sendo tratados pela primeira vez, deve-se escolher a posologia de 30mg/dia. Pode-se realizar a titulação da dose em aumentos de 20mg (intervalos aproximados de uma semana); porém, não se deve ultrapassar os 70mg/dia. Para aqueles pacientes com insuficiência renal grave, a dose máxima recomendada é de 50mg/dia. Os pacientes submetidos à diálise devem considerar a possibilidade de redução da dose.

Como contraindicações, o LDX apresenta: arterioesclerose avançada, doença cardiovascular sintomática, hipertensão moderada a grave, hipertireoidismo, hipersensibilidade conhecida ou reação de idiossincrasia às aminas simpatomiméticas, glaucoma, estados de agitação, pacientes com histórico de abuso de drogas, e durante/dentro do prazo de 14 dias após a administração de inibidores da monoamina oxidase (podem ocorrer crises hipertensivas).

Além disso, algumas precauções especiais para o tratamento de pacientes com condições clínicas pré-existentes devem ser consideradas, tais como:

---

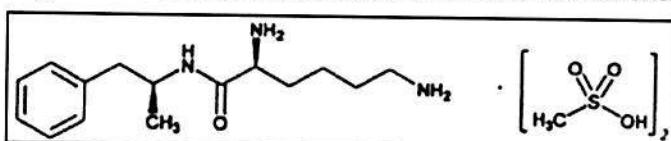
#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- Eventos cardiovasculares graves: morte súbita, anormalidades e outros problemas graves foram reportados em pacientes que fizeram uso de medicamentos estimulantes na dose usual de TDAH. Além disso, o uso de estimulantes pode provocar aumento na pressão arterial (hipertensão) e na frequência cardíaca média. Por essa razão, é importante a avaliação do estado cardiovascular em pacientes em tratamento com medicamentos estimulantes;
- Eventos adversos psiquiátricos: exacerbação de psicose ou transtorno bipolar pré-existente, aparecimento de sintomas psicóticos ou maníacos novos, surgimento de comportamento agressivo, diminuição do limiar convulsivo (o medicamento deve ser descontinuado na presença de convulsões);
- Estimulantes do sistema nervoso central (SNC) podem estar associados com a perda de peso e a redução da taxa de crescimento (neste último caso, aplique-se aos pacientes pediátricos);
- LDX não foi estudado em pacientes com idade superior a 55 anos;
- Mulheres grávidas somente devem fazer uso deste medicamento se os potenciais benefícios forem justificados pelo potencial risco para o feto (LDX é classificado como categoria C de risco de gravidez), bem como durante a amamentação, pois as anfetaminas podem aumentar o risco de parto prematuro e de baixo peso, além de serem excretadas pelo leite materno;
- Conforme mencionado anteriormente, em pacientes com insuficiência renal grave, uma redução de dose deve ser considerada.
- As anfetaminas podem provocar abuso e dependência.

O LDX é um estimulante do SNC, cuja fórmula molecular é  $C_{15}H_{25}N_3O \cdot (CH_4O_3S)_2$ , que possui peso molecular de 455,70 g/mol (18). Sua fórmula estrutural está apresentada na Figura 3.

**Figura 3. Fórmula estrutural do dimesilato de lisdexanfetamina**



Fonte: Bula aprovada pela FDA (18)

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

### **1.8.2 Farmacodinâmica, farmacocinética e interações medicamentosas (18,43)**

LDX é um pró-fármaco de dextroanfetamina. As anfetaminas são aminas simpatomiméticas não catecolaminas, com atividades estimulantes no SNC. As anfetaminas bloqueiam a receptação de noradrenalina e dopamina no neurônio pré-sináptico e aumentam a liberação dessas monoaminas no espaço extraneuronal. Ainda assim, o mecanismo exato de ação terapêutica no TDAH é desconhecido.

Em relação aos aspectos farmacocinéticos, após a administração oral de LDX, ocorre uma rápida absorção pelo trato gastrointestinal. O  $T_{máx}$ . de LDX foi de aproximadamente 1 hora, enquanto o de dextroanfetamina foi de 3,5 horas. Além disso, não ocorre acúmulo de dextroanfetamina no estado estacionário em pacientes adultos e não há acúmulo de LDX após dose única diária por 7 dias consecutivos.

LDX é convertido em dextroanfetamina e L-lisina, provavelmente por metabolismo de primeira passagem hepática e intestinal. As hemácias também possuem a capacidade de metabolizar LDX no sangue, conforme demonstrado em estudos in vitro. LDX não é metabolizado por isoenzimas do citocromo P450. Por outro lado, a anfetamina é metabolizada por oxidação em 4-hidroxianfetamina, norefedrina ou alfa-hidroxianfetamina. A metabolização desses produtos não está elucidada, porém a isoenzima CYP2D6 pode estar envolvida.

Por fim, a excreção de LDX ocorre predominantemente pela urina. A meia-vida de eliminação plasmática foi, em média, de 1 hora, enquanto a da dextroanfetamina foi de 12 horas após administração.

### **1.9 Comparador**

Atualmente, encontra-se em elaboração pela CONITEC um PCDT sobre o manejo relacionado ao diagnóstico e tratamento do TDAH. Tal documento teve sua elaboração de escopo iniciada em novembro de 2019 e a mesma continua em andamento (24). Dessa forma, elegeu-se o placebo como comparador.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

## 2 Evidências científicas

---

### 2.1 Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade

O presente documento foi desenvolvido de acordo com as recomendações estabelecidas pelo Ministério da Saúde (44–47). Para a revisão sistemática (RS), a pergunta de pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PICOS, apresentado a seguir:

P	População (participants)	Pacientes adultos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH)
I	Intervenções (interventions)	Dimesilato de lisdexanfetamina
C	Comparadores (comparisons)	Placebo
O	Desfechos (outcome)	Desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade
S	Desenho de estudo (study design)	Ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos econômicos e revisões sistemáticas (com ou sem meta-análises)

**Pergunta:** “Dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) é efetivo e seguro para o tratamento de pacientes adultos com TDAH?”

Esse documento considerou ECR e não randomizados (ECNR), estudos observacionais, estudos econômicos e RS, os quais avaliaram pacientes adultos com TDAH em tratamento com LDX. Os estudos foram selecionados independentemente do ano de publicação e não houve exclusão por idioma. Por outro lado, foram excluídos: resumos de congresso, estudos avaliando desfechos que não eram de interesse dessa revisão, e estudos avaliando pacientes com outras condições clínicas.

Os desfechos de interesse são aqueles relacionados à eficácia, tais como escores de melhoria dos sintomas da doença através da avaliação clínica e do paciente, e dados de qualidade de vida. Adicionalmente, avaliou-se os desfechos de segurança/tolerabilidade, como eventos adversos (EA) (comuns e graves) e descontinuação por EA.

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

## **2.2 Busca de evidências e extração dos dados**

Para a condução dessa RS, elaborou-se uma estratégia de busca (baseada nos critérios de elegibilidade mencionados anteriormente), a qual utilizou descritores que permitissem a identificação dos estudos de interesse em diferentes bases de dados, combinando-os com os operadores lógicos booleanos AND e OR. Dentre os descritores utilizados estão: “*lisdexamfetamine*” e “*attention deficit hyperactivity disorder*” (a estratégia de busca completa para cada uma das indicações está disponível no Apêndice I). A estratégia de busca elaborada foi aplicada em quatro bases de dados: *Pubmed*, *Scopus*, *Cochrane Library* e *Lilacs* (busca realizada em 12/03/2020). Uma busca suplementar pela consulta em outras fontes da literatura também foi executada.

O processo de *screening* (triagem) dos estudos identificados nas bases de dados seguiu etapas pré-estabelecidas pelas recomendações citadas anteriormente. Após as buscas nas bases de dados realizou-se uma análise, seguida da exclusão dos estudos em duplicatas. Na sequência, o primeiro *screening* (fase 1) foi executado através da leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados nas bases de dados. Os estudos que não obedeceram aos critérios de elegibilidade foram excluídos, enquanto aqueles incluídos passaram para o segundo *screening* (fase 2), consistindo na leitura na íntegra. Os estudos incluídos ao final do processo de triagem tiveram os seus dados extraídos.

Na etapa de extração de dados, as seguintes informações foram coletadas em tabelas pré-elaboradas: ano de publicação, tipo de evidência, tipo de publicação, desenho do estudo, objetivo do estudo, país, número e principais características dos pacientes, intervenções e comparadores, desfechos primários e secundários.

A avaliação do risco de viés dos ECR foi conduzida utilizando os critérios de avaliação pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) (48), enquanto a escala *Newcastle-Ottawa* (49) foi utilizada para os estudos não randomizados, ambos recomendados pela colaboração Cochrane.

---

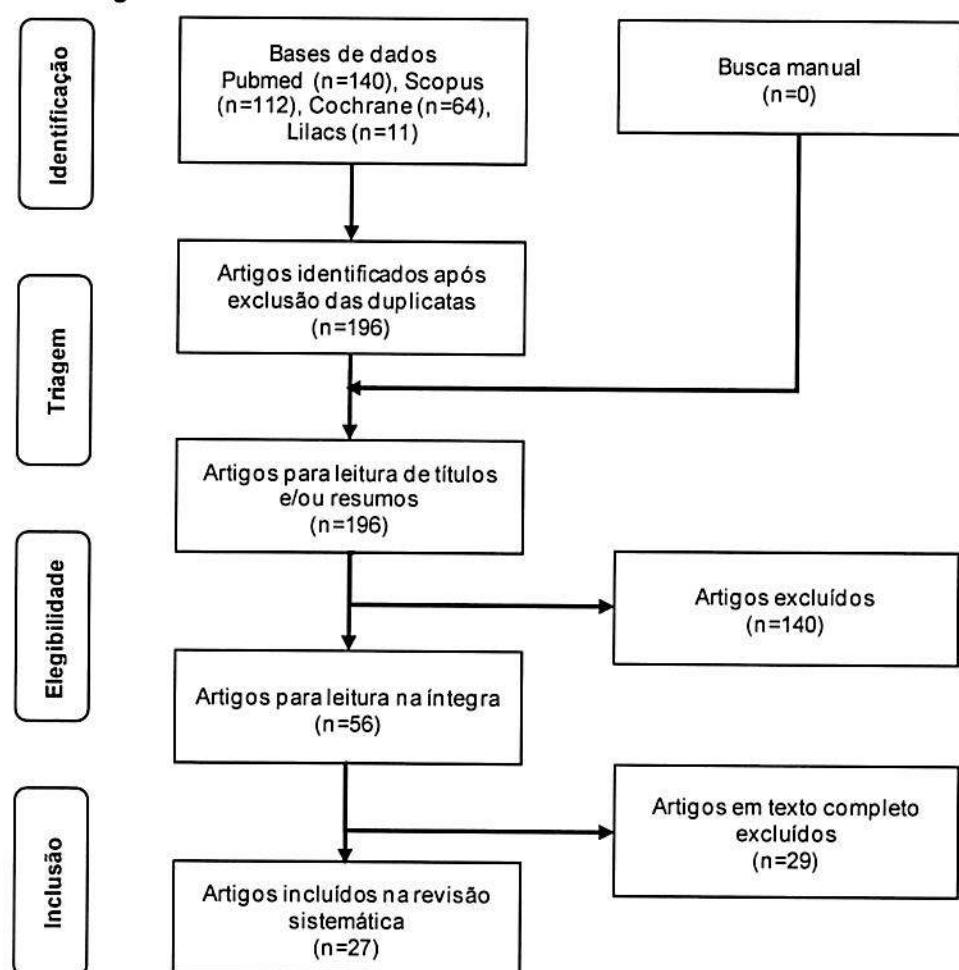
**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

## 2.3 Síntese das evidências científicas

As buscas nas bases de dados eletrônicas recuperaram 337 estudos. Após a retirada das duplicatas, 196 estudos tiveram seus títulos e resumos lidos, dos quais 56 passaram para a etapa de leitura na íntegra. Desses, 29 foram excluídos (Apêndice II) e 27 foram incluídos ao final da triagem (Figura 4Error! Reference source not found.), estes consistindo em 04 revisões sistemáticas e 23 registros referentes aos estudos primários (publicações ocorridas entre 2008 e 2019). Esses estudos são apresentados e sintetizados a seguir.

**Figura 4.** Fluxograma da revisão sistemática



**CONFIDENCIAL**

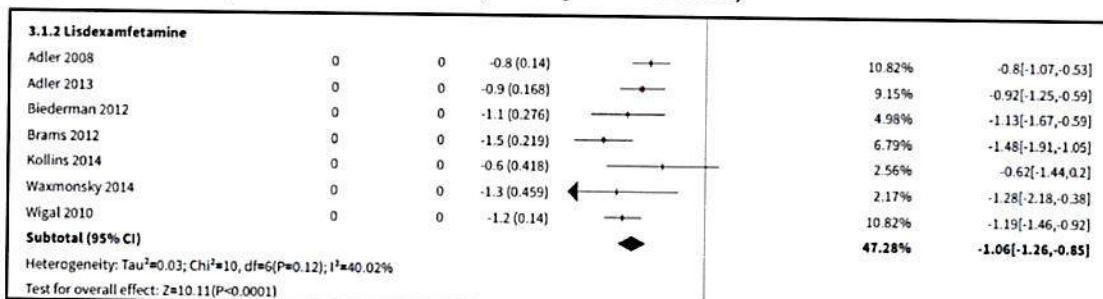
Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

### 2.3.1 Revisões sistemáticas

Dos 27 estudos incluídos ao final da triagem, quatro RS publicadas entre 2014 e 2019 foram identificadas. Os principais resultados desses estudos estão apresentados a seguir.

Castells et al. (2018) (50) realizaram uma RS com meta-análise para avaliar a eficácia e segurança de anfetaminas no tratamento de adultos com TDAH. Apenas ensaios clínicos controlados avaliando LDX, dexanfetamina e sais mistos de anfetamina foram consultados. Ao todo, 19 estudos foram incluídos, sendo nove sobre LDX. A duração média dos estudos foi de 5,3 semanas, sendo todos associados a algum tipo de risco de viés. Especificamente relacionados ao LDX, os resultados foram significativos para o desfecho de redução dos sintomas da doença (diferença de média padrão: -1,06 [IC95% -1,26; -0,85], **Figura 5**). Além disso, a proporção de pacientes que descontinuaram por causa dos EA foi similar na comparação com o PLB (RR 1,79 [IC95% 0,72; 4,42]).

**Figura 5.** Gráfico de floresta da comparação LDX versus PLB para o desfecho redução dos sintomas de gravidade do TDAH (avaliação do clínico)



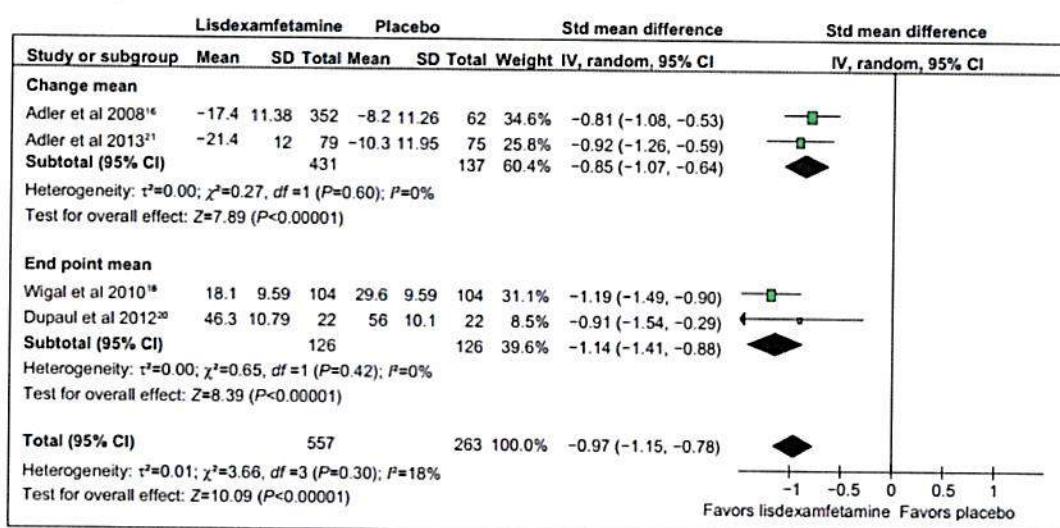
Maneeton et al. (2014) (51) conduziram uma RS com meta-análise para avaliar a eficácia e tolerabilidade de LDX em comparação ao PLB em uma população adulta com TDAH. Ao final, 10 estudos foram incluídos, sendo cinco elegíveis para as meta-análises. A variação média nos escores ADHD-RS-IV (escala de classificação do TDAH – do inglês, *ADHD Rating Scale*) foram significativas em favor de LDX na comparação com PLB (**Figura 6**) (diferença de média de -0,97 [IC95% -1,15; -0,78]). A taxa de resposta ao tratamento também foi maior naqueles pacientes do grupo LDX (RR, 1,99 [IC95% 1,50; 2,63]). Para outros desfechos avaliados, também foi observada superioridade de LDX em relação ao PLB: inventário de classificação de comportamento de função executiva (BRIEF) (do inglês, *Behavior Rating Inventory of Executive Function*) Composto Executivo Global (do inglês, *Global Executive Composite*), com uma diferença de média de -9,20

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

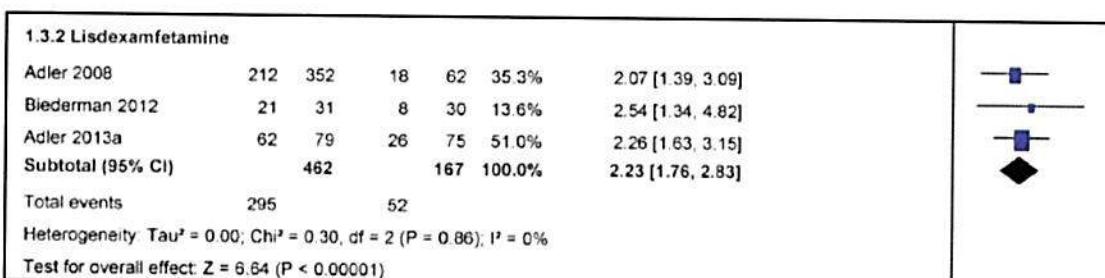
[IC95% -14,11; -4,29]), e Escala Conner de classificação para adultos com TDAH (do inglês, *Conners Adult ADHD Rating Scale*), com uma diferença de média padrão de -1,14 (-1,41; -0,88). Em relação a tolerabilidade, as taxas globais de descontinuação e as de descontinuações por EA foram similares entre os grupos, sendo elas respectivamente de: RR 0,82 (0,59; 1,14) e RR 1,77 (0,71; 4,40).

**Figura 6.** Gráfico de floresta da comparação LDX versus PLB para o desfecho variação ADHD-RS



Stuhec et al. (2019) (52) compararam a eficácia e tolerabilidade de LDX, sais mistos de anfetamina, modafinil e metilfenidato com PLB em adultos com TDAH. Altas taxas de eficácia (desfecho medido pela escala global de melhora clínica) foram observadas nos pacientes tratados com LDX (Figura 7) (diferença de média padrão de -0,89 [IC95% -1,09; -0,70]), enquanto o metilfenidato teve redução moderada dos sintomas em comparação ao PLB.

**Figura 7.** Gráfico de floresta da comparação LDX versus PLB para o desfecho melhoria dos sintomas de TDAH



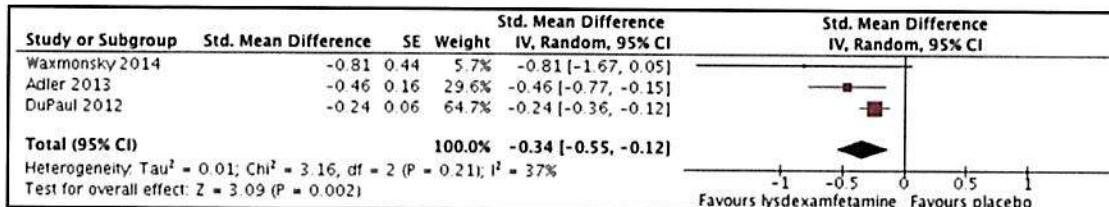
Lenzi et al. (2018) (53) realizaram uma RS com meta-análise para estimar a eficácia de LDX, atomoxetina, metilfenidato e anfetaminas em adultos com diagnóstico

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

de TDAH e desregulação emocional. Todos os medicamentos foram associados a melhorias nos sintomas do TDAH, incluindo LDX (**Figura 8**) (diferença de média padrão: 0,50 [IC95% 0,21-0,80]).

**Figura 8.** Gráfico de floresta da comparação LDX versus PLB para o desfecho melhoria dos sintomas de TDAH



### 2.3.2 Estudos primários

Dos 27 estudos incluídos ao final da triagem, 23 deles foram identificados como estudos primários, publicados entre o período de 2008 a 2018, sendo:

- 18 registros referentes a 09 ensaios clínicos;
- 04 registros referentes a 02 estudos observacionais;
- 01 estudo econômico.

Os principais aspectos metodológicos e resultados desses estudos estão apresentados de forma qualitativa a seguir (**Tabela 2**).

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

**Tabela 2. Descrição dos aspectos metodológicos e principais resultados dos estudos primários**

Autor, ano (referência)	Objetivo	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N Pacientes incluídos	Características dos pacientes	Principais resultados
Adler et al., 2013 (54-56)	Examinar os efeitos de LDX na melhoria de funções executivas e qualidade de vida em pacientes adultos com TDAH e déficit clínico de função executiva.	ECR, duplo cego, multicêntrico, realizado nos EUA durante 10 semanas.	LDX (30, 50 ou 70mg) PLB	81 80	-Média de idade: 34 anos em ambos os grupos. -50% de homens no grupo LDX e 53% no grupo PLB.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-LDX foi associado com redução clinicamente significativa nos resultados de funções executivas na comparação com PLB por meio do questionário BRIEF (variação em relação ao baseline: LDX -22,3 e PLB -11,1);</li> <li>-Os pacientes tratados com LDX também tiveram melhorias na qualidade de vida na comparação com PLB;</li> <li>-O perfil de segurança foi considerado similar ao observado em estudos prévios com antieméticas. LDX apresentou baixo e limitado efeito sobre a pressão arterial, parâmetros de eletrocardiograma e frequência cardíaca.</li> <li>-No período duplo cego, todas as doses de LDX foram significativamente mais efetivas do que PLB, combina tolerabilidade, sendo os principais EA leves, incluindo diminuição do apetite, insônia e boca seca;</li> <li>-Variações no ADHD-RS foram significativamente maiores nos pacientes tratados com LDX (PLB=-8; LDX 30mg=-16,2; LDX 50mg=-17,4; LDX 70mg=-18,6). Não foi detectada diferença estatística entre as doses;</li> <li>-Taxas de pacientes que tiveram melhorias em CGI-S ≥ 2 foram significativamente maiores naqueles que receberam LDX (PLB=29%; LDX 30mg=57%; LDX 50mg=62%; LDX 70mg=61%);</li> <li>-No geral, LDX não foi associado com piora na qualidade do sono. Todavia, melhorou significativamente o funcionamento diurno;</li> <li>-No período aberto, 54% dos pacientes completaram o estudo (8% descontinuaram por EA). Os principais EA reportados foram: infecção no trato respiratório superior (21%), insônia (19%), dor de cabeça (17%), boca seca (16%), diminuição do apetite (14%) e inabilidade (11%);</li> <li>-Os principais eventos cardiovasculares foram: aumento na frequência cardíaca (n=10), alterações dos sinais vitais (pulso e temperatura, n=8), taquicardia e palpitacão (n=7);</li> </ul>
Adler et al., 2008 e 2009 (57-58), Weisler et al., 2009 (59), Mattingly et al., 2013 (29), e Faraone et al., 2012 (60)	Avaliar a eficácia e segurança de LDX em diferentes doses na comparação com PLB em adultos com TDAH.	ECR, duplo cego, multicêntrico, realizado nos EUA entre maio e dezembro de 2006, seguido de um período aberto de 12 meses.	PLB LDX 30mg LDX 50mg LDX 70mg	62 119 117 122	-Média de idade: 35 anos.	<p>Observação: No período aberto, logo após a fase duplo cega, 349 pacientes receberam LDX por 12 meses (30 a 70mg por dia).</p>

**CONFIDENCIAL**  
Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Autor, ano (referência)	Objetivo	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes incluídos	Características dos pacientes	Principais resultados
Adler et al., 2017 (61)	Analisar a eficácia e duração do efeito de LDX em pacientes adultos com TDAH	EC aberto, com 12 semanas de duração.	LDX	40	-Média de idade: 36,4 ± 8,9. -63% eram homens.	-Nessa mesma fase, foram observadas melhorias significativas de acordo com ADHD-RS na semana 1, as quais se mantiveram durante todo o estudo. No final, a variação foi em média de 24,8 pontos. Na última visita, 82% ainda respondiam ao tratamento e 66% estavam em remissão.
Wigall et al., 2010 (62) e 2011 (63), Brams et al., 2011 (64), Brown et al., 2010 (65)	Avaliar melhorias na qualidade de vida e sintomas do TDAH em pacientes adultos tratados com LDX em um ambiente simulado de local de trabalho adulto.	ECR crossover, duplo cego, multicêntrico, realizado nos EUA, durante 6 semanas.  Obs.: o estudo realizou uma etapa aberta de 4 semanas na qual os pacientes receberam apenas LDX.	LDX 30-70mg PLB	105	-Média de idade: 30,5 ± 10,7. -62% eram homens.	-LDX se mostrou efetivo no tratamento de TDAH, por meio da redução de escores de ADHD-RS, os quais foram significativamente aprimorados nos pacientes tratados (média de redução de 46%).  -No período anterior à etapa duplo-cega, os pacientes apresentaram melhorias na função executiva após quatro semanas de tratamento com LDX (78% melhoraram de forma confiável);  -Os pacientes que receberam LDX tiveram melhorias significativas na comparação com PLB nos escores PERMP (diferença de 23,4) e ADHD-RS (diferença de -11,5);  -Também foi reportada melhoria na qualidade de vida nos pacientes tratados com LDX após quatro semanas;  -Os EA mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) foram: diminuição do apetite, boca seca, dor de cabeça e insônia.
Brams et al., 2012 (66)	Avaliar a eficácia de LDX em pacientes adultos com TDAH.	ECR (withdrawal) duplo cego, realizado nos EUA, durante seis semanas.	LDX 30-70 mg PLB	56 60	-Média de idade: 35,4 ± 11,1. -44% eram homens.	-Durante o período duplo cego, a taxa de pacientes que tiveram recalda dos sintomas da doença foi significativamente maior entre aqueles que receberam PLB (75% versus 9%), geralmente após 1 ou 2 semanas;  -Os EA mais frequentes ( $\geq 5\%$ ) nos pacientes que receberam LDX foram dor de cabeça, insônia e infecção no trato respiratório superior.
Kollins et al., 2014 (67)	Avaliar a eficácia e tolerabilidade de LDX em adultos que estavam tentando parar de fumar e possuíam diagnóstico de TDAH.	ECR, duplo cego, de duração de até 8 semanas.	LDX 30-70 mg PLB	17 15	-Média de idade: 29,6 ± 8,4 anos no grupo LDX e 33,5 ± 9,1 no grupo PLB.  -68% e 60% eram homens no grupo LDX e PLB, respectivamente.	-Os participantes que receberam LDX apresentaram reduções significativas nos sintomas de TDAH;  -LDX não facilitou a cessação do tabagismo mais do que o PLB (ambos os grupos tiveram reduções significativas do tabagismo em relação aos dados basais).

**CONFIDENCIAL**  
 Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Autor, ano (referência)	Objetivo	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes incluídos	Características dos pacientes	Principais resultados
DuPaul et al., 2012 (68)	Avaliar a eficácia e segurança de LDX em universitários com TDAH.	ECR, duplo cego, cross over, realizado em dois centros nos EUA.	PLB, seguido de LDX 30-70mg	24	-Média de idade: 20,17 anos. -62% eram homens.	-LDX foi associado com reduções largas nos sintomas de TDAH em 86% dos pacientes.
Biederman et al., (2012) (69)	Avaliar o uso de LDX em jovens adultos com TDAH na performance de direção.	ECR, duplo cego, com duração de 6 semanas realizado nos EUA.	LDX 30-70mg PLB	31 30	-Média de idade: 21,6 ± 2,1 anos. -62% era homens.	-LDX foi associado com melhorias significativas dos sintomas do TDAH na comparação com PLB (variação de -18,4 no grupo LDX versus -5,4 no grupo PLB, pelo escore ADHD-RS); -A taxa de resposta também foi superior no grupo LDX (68% versus 27%);  -LDX foi associado com aumento de alguns EA (p. ex. perda de apetite, tensão/tremor e mucosas ressecadas); -A avaliação de função global também apresentou melhorias superiores nos pacientes tratados com LDX (melhora de 7,5 no grupo LDX versus 2,9 no grupo PLB); -Os resultados também sugerem que LDX pode reduzir riscos de direção em jovens adultos com TDAH. -O estudo reportou melhorias nas interações entre os pais e filhos após tratamento com LDX;
Waxmonsky et al., 2014 (70)	Avaliar o efeito de LDX na interação de adultos com TDAH com seus respectivos filhos.	Ensaio clínico, duplo cego, realizado em um centro nos EUA.	LDX 30-70mg PLB	30	-Média de idade: 40,7 ± 5,5 anos. -27% eram homens.	-LDX se mostrou significativamente mais efetivo do que PLB nas availiações ADHD-RS e CGI-S.
Hamerness et al., 2013 (71)	Avaliar o efeito de LDX na função cardiovacular e pulmonar.	Estudo quasi-experimental, com acompanhamento de 6 meses.	LDX (20-70mg)	15	-Faixa de idade: 25 a 57 anos. -60% eram homens.	-Ao final do acompanhamento, não houve alterações significativas na performance cardíaca sistólica, metabólica ou de ventilação ( $p > 0,05$ ); -Foram detectadas alterações na dimensão sistólica no ventrículo esquerdo e índice diastólico doppler, porém não foram consideradas clinicamente significativas.
Setyawan et al., 2013 (72-74)	Comparar pacientes em uso de LDX com outras medicações para TDAH.	Estudo observacional utilizando uma base de dados nos EUA, durante e após 2007.	LDX Outros medicamentos (anfetamina/dextroanfetamina de curta e longa ação/duração, atomoxetina, metilfenidato de curta e longa duração, e sistema oral de liberação osmótica).	3.226 29.711	Média de idade: variou entre 31 e 35 anos.	-Dentre os adultos, aqueles que receberam LDX tiveram menores taxas de descontinuações (hazard ratio variando de 1,14 a 1,86, $p < 0,05$ ), com exceção de anfetamina/dextroanfetamina de longa duração ( $p > 0,05$ ); -Além disso, os pacientes adultos tiveram menor probabilidade de aumento ou desvio da dose diária recomendada, especialmente aqueles não tratados anteriormente ( $p < 0,05$ ). Dentro os pacientes previamente

**CONFIDENCIAL**  
 Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Autor, ano (referência)	Objetivo	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes incluídos	Características dos pacientes	Principais resultados
Zimovetz et al., 2018 (75)	Estimar a custo-efetividade de LDX como primeira ou segunda linha de tratamento em pacientes adultos com TDAH, sob a perspectiva do National Health Service no Reino Unido.	Análise de custo-efetividade, modelo de árvore de decisão, horizonte temporal de 1 ano.	LDX Metilfenidato de liberação prolongada Atomoxetina	Não se aplica	Não se aplica	Tratados, não houve diferença em relação ao aumento da dose na comparação de LDX com aqueles que receberam metilfenidato de longa duração e de liberação osmótica; -LDX também foi associado a maior adesão em adultos, exceto na comparação com anfetamina/dextroanfetamina de longa duração ( $p > 0,05$ ).  -LDX dominou ambos os comparadores;  -Redução anual no custo de 5 e 200 euros e aumento na qualidade de vida de 0,005 e 0,009 QALY, comparados, respectivamente, com metilfenidato e atomoxetina;  -Em análise probabilística, LDX teve 61% e 80% de ser a alternativa mais custo-efetiva, quando comparado ao metilfenidato e atomoxetina sob um limiar de 20 mil euros.

Legenda: ADHD-RS, escala de classificação do TDAH (do inglês, *ADHD Rating Scale*); BRIEF, inventário de classificação de função executiva (do inglês, *Behavior Rating Inventory of Executive Function*); CGI-S, escala de gravidade de impressão global clínica (do inglês, *Clinical Global Impression Severity Scale*); EA, evento adverso; EC, ensaio clínico randomizado; EUA, Estados Unidos da América; LDX, dimensímetro de lisdexamfetamina; MAS-IR, sais mistos de anfetamina de liberação imediata (do inglês, *mixed amphetamine salts-immediate release*); p. ex., por exemplo; PLB, placebo; PERMP, medida permanente de desempenho do produto (do inglês, *Permanent Product Measure of Performance*); QALY, anos de vida ajustados à qualidade (do inglês, *Quality-adjusted life-year*); TDAH, Transtorno do déficit de atenção/hiperatividade.

## 2.4 Avaliação da qualidade metodológica

Em relação à qualidade metodológica dos ensaios clínicos e dos estudos observacionais, constatou-se, no geral, um risco de viés baixo. Outras informações estão apresentadas nas Tabela 3 e

**Tabela 4.**

**Tabela 3.** Avaliação individual do risco de viés nos ensaios clínicos pela ferramenta da Cochrane

AUTOR/ANO	Randomização	Desvio das Intervenções pretendidas	Dados perdidos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado
Adler et al., 2013 (54–56)	+	●	-	●	+
Adler et al., 2008 e 2009 (57,58), Weisler et al., 2009 (59), Mattingly et al., 2013 (29), e Faraone et al., 2012 (60)	+	●	+	●	+
Adler et al., 2017 (61)	-	-	+	-	+
Wigall et al., 2010 (62) e 2011 (63), Brams et al., 2011 (64), Brown et al., 2010 (65)	+	●	+	●	+
Brams et al., 2012 (66)	+	●	+	●	+
DuPaul et al., 2012 (68)	-	●	+	●	●
Kollins et al., 2014 (67)	+	●	+	●	+
Biederman et al., (2012) (69)	+	●	+	●	+
Waxmonsky et al., 2014 (70)	+	●	+	●	+

● = baixo risco; - = alto risco; ● = risco incerto.

**Tabela 4.** Avaliação da qualidade metodológica dos estudos não randomizados pela escala Newcastle-Ottawa

Estudo	1) Representatividade e da coorte exposta	2) Seleção da coorte não exposta	3) Determinação da exposição	4) Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo	5) Comparabilidade de coortes com base no desenho ou análise	6) Avaliação do resultado	7) Foi um acompanhamento longo o suficiente para que os resultados ocorressem	8) Adequação do acompanhamento
Hammermess et al., 2013 (71)	-	NA	+	+	NA	●	●	+
Setyawan et al., 2013 (72–74)	+	+	+	+	+	+	+	●

● = baixo risco; - = alto risco; **Avaliação econômica – Custo-efetividade**

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

## **2.5 Objetivo do modelo**

Realizar uma análise econômica para avaliar a relação custo-efetividade do dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento de pacientes adultos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade.

## **2.6 Principais parâmetros do modelo**

### **2.6.1 População**

A população considerada nesta análise é de indivíduos adultos (18 a 55 anos de idade) com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade.

### **2.6.2 Intervenção**

A intervenção considerada na análise de custo-efetividade é LDX na forma de cápsulas mais tratamento padrão (manejo dos pacientes).

### **2.6.3 Comparadores**

O comparador escolhido neste modelo é placebo mais tratamento padrão (manejo dos pacientes).

### **2.6.4 Desfechos**

O desfecho avaliado pelo modelo são os anos de vida ajustados por qualidade (QALY, do inglês "*quality-adjusted life years*").

### **2.6.5 Perspectiva**

Esta análise econômica é realizada da perspectiva do sistema único de saúde (SUS), avaliando os custos médicos diretos ligados ao tratamento dos pacientes, como medicamentos, consultas médicas e atendimentos ambulatoriais e hospitalares.

### **2.6.6 Horizonte de tempo**

Foi avaliado no modelo um horizonte de tempo de 3 anos. As evidências disponíveis foram consideradas constantes após o período de acompanhamento dos estudos. Na análise de sensibilidade foram avaliados outros horizontes temporais.

### **2.6.7 Desconto**

---

#### **CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

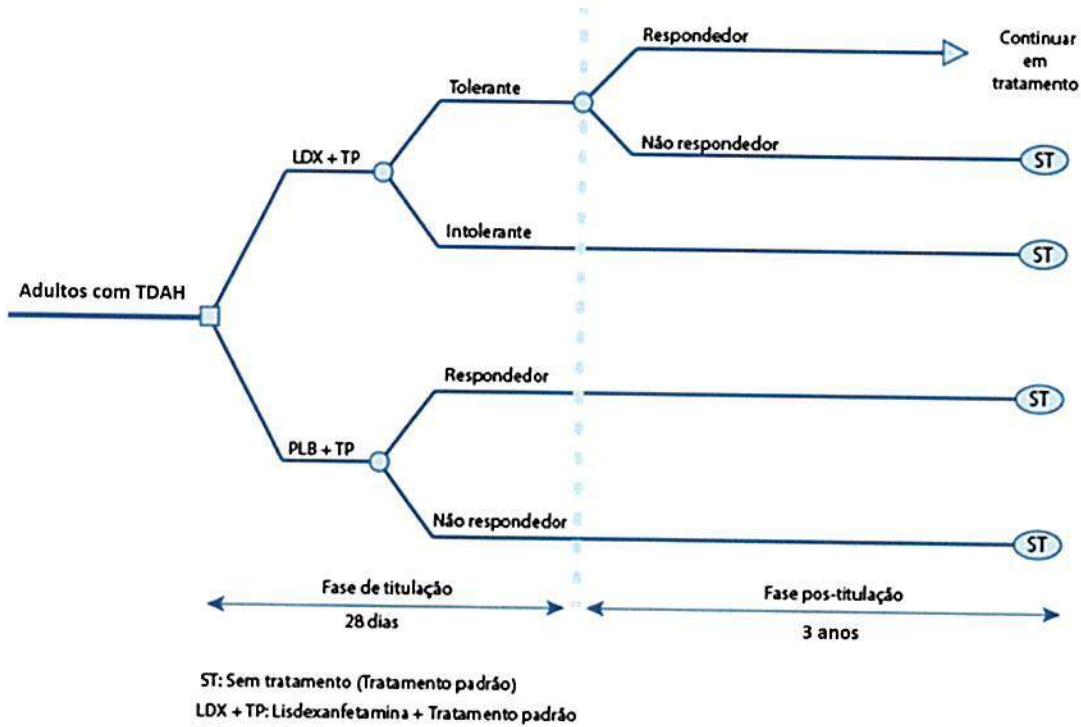
Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (76).

## 2.7 Estrutura do modelo

Um modelo de árvore de decisão foi desenvolvido com base no modelo utilizado por Zimovetz et al., 2015 e 2016 (77,78), que avaliaram a custo-utilidade de lisdexanfetamina em primeira e segunda linha de tratamento para pacientes diagnosticados com TDAH.

No modelo desenvolvido, um cenário inicial de titulação de 28 dias (aproximado para 1 mês) foi modelado no braço da lisdexanfetamina, avaliando a tolerância ao medicamento. Se os pacientes toleram o tratamento, eles passam para o período pós-titulação até o final do horizonte temporal. Assim, foram considerados quatro estados de saúde no grupo usando lisdexanfetamina: tolerância ao tratamento, intolerância ao tratamento, resposta e não resposta. Para o grupo placebo, foram considerados os estados de resposta e não resposta. O esquemático é mostrado na **Figura 9**.

**Figura 9.** Árvore de decisão utilizada no modelo



TP: Tratamento padrão consiste no manejo dos pacientes com consultas, atendimentos ambulatoriais e hospitalares, e psicoterapia

Além disso, algumas premissas foram assumidas no modelo:

---

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- A duração do período de titulação do tratamento foi assumida em 28 dias (aproximado para 1 mês).
- A eficácia do tratamento com LDX foi considerada equivalente para todas as faixas etárias.
- A eficácia do tratamento não farmacológico (psicoterapia) foi considerada equivalente à do placebo.
- O impacto dos eventos adversos na qualidade de vida não foi considerado neste modelo.
- Os desfechos clínicos dos estudos em horizontes temporais curtos são representativos dos desfechos enxergados em um ano de tratamento.
- As utilidades e os custos dos pacientes que interromperam o tratamento antes do final do período de titulação por razões de segurança foram assumidos como a mistura de 50%/50% dos custos e utilidades de respondedores e não respondedores.
- Como as interrupções do tratamento por razões de eficácia clínica foram mínimas, assumiu-se que todas as descontinuações de tratamento estavam relacionadas a eventos adversos.
- Os pacientes com eventos adversos incorrem no custo associado a esses somente pelo período de um ano.
- Os pacientes que permanecem em tratamento após o período de titulação continuam em tratamento durante todo o horizonte de tempo.
- Os pacientes que descontinuam o tratamento farmacológico são alocados ao tratamento não farmacológico padrão, mas sua eficácia é considerada nula.

## 2.8 Dados

### 2.8.1 Inputs de eficácia

Neste item são descritas as porcentagens de pacientes que são tolerantes ou não aos tratamentos propostos pelo modelo e, dentre os tolerantes, quantos respondem ou não ao tratamento (como mostrado na Figura 9).

Analizando o caso base do braço da árvore de decisão no qual os pacientes são tratados com LDX e tratamento padrão, a porcentagem dos pacientes tolerantes ao tratamento foi baseada no estudo de Mattingly et al., 2013 (39), no qual 327 pacientes foram tratados com LDX e, destes, 8% descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. Com relação à eficácia do tratamento, o estudo de Mattingly et al., 2013 (39) avaliou que 82,6% dos pacientes tratados com LDX foram classificados como

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

respondedores ao tratamento segundo o seguinte critério: redução  $\geq 30\%$  ADHD-RS-IV e CGI-I de 1 ou 2.

Com relação aos pacientes que recebem placebo e tratamento padrão avaliados no modelo, assume-se que 100% são tolerantes e que 37,0% destes respondem a este tratamento. Esse valor foi baseado na proporção de pacientes respondedores ao tratamento com LDX reportado por Mattingly et al., 2013 (39) (82,6%), adicionando o risco relativo de resposta clínica de LDX vs. placebo de 2,23 avaliado na meta análise realizada por Stuhec et al., 2019 (52). Um resumo dos valores é apresentado na Tabela 5 e na Figura 10.

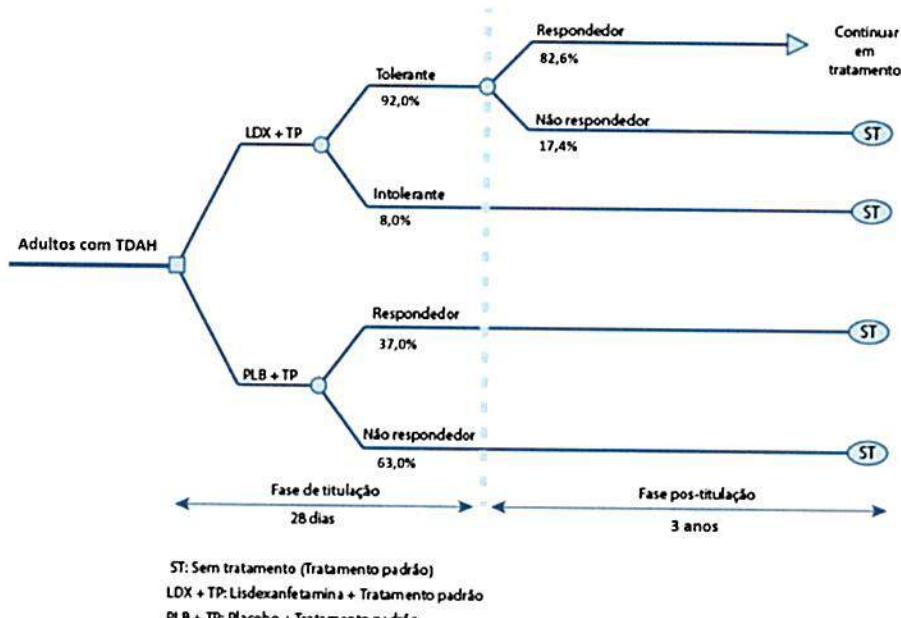
**Tabela 5. Inputs de eficácia**

Braço	Parâmetro	Caso base	Referência
LDX	Proporção de pacientes que respondem com LDX	82,6%	Mattingly et al., 2013 (59)
	Proporção de pacientes que interrompem o tratamento com LDX	8,0%	Mattingly et al., 2013 (59)
PLB	Risco relativo de resposta clínica (LDX vs. PLB)	2,23	Stuhec et al., 2019 (52)
	Proporção de pacientes que respondem com PLB	37,0%	Cálculo*

Abreviações: LDX, dimesilato de lisdexamfetamina; PLB, placebo

\*Proporção de pacientes que respondem com PLB = Proporção de pacientes que respondem com LDX \* (1 / Risco relativo de resposta clínica (LDX vs. PLB))

**Figura 10. Árvore de decisão com taxa de progressão dos pacientes**



TP: Tratamento padrão consiste no manejo dos pacientes com consultas, atendimentos ambulatoriais e hospitalares, e psicoterapia

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

## 2.8.2 Inputs de utilidade

As utilidades correspondentes aos pacientes respondedores e não respondedores foram calculadas através da metodologia de troca de tempo (TTO, do inglês *time trade-off*), avaliada por Matza et al., 2014 (79).

Os valores de utilidade calculados através da metodologia de troca de tempo (TTO) indicam o valor de um estado de saúde em termos de anos de vida dos quais estão dispostos a desistir para evitá-lo. Os valores de utilidade usados no modelo são mostrados na **Tabela 6**.

**Tabela 6.** Inputs de utilidade

Braço	Valor	Referência
Utilidade dos respondedores	0,82	Matza et al., 2014 (79) - Coorte total
Utilidade dos não respondedores	0,68	Matza et al., 2014 (79) - Coorte total

## 2.8.3 Inputs de custo

Em relação aos custos de tratamento dos pacientes, foram avaliados o custo mensal de manejo dos pacientes, o custo mensal de tratamento com LDX e o custo anual de tratamento dos EA que levaram à descontinuação.

Para o custo mensal de manejo dos pacientes, os recursos e frequência de utilização destes foram baseados no estudo de Braun et al., 2013 (80). Este estudo avaliou pacientes recém diagnosticados com TDAH, separando-os em 3 grupos: pacientes com tratamento persistente, com tratamento não persistente e sem tratamento medicamentoso. Após, foram avaliados os recursos médicos utilizados por cada grupo de paciente. Para adaptação do estudo ao modelo, o grupo de pacientes persistentes do estudo foram equiparados aos pacientes respondedores do modelo, e o grupo de pacientes não persistentes do estudo foram equiparados aos pacientes não respondedores do modelo.

O custeio dos recursos médicos citados por Braun et al., 2013 (80) foram adaptados para a realidade brasileira através das bases do sistema público de saúde DATASUS e SIGTAP, como mostrado na **Tabela 7**.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

**Tabela 7.** Custo mensal de manejo dos pacientes

Parâmetro	Custo por procedimento	Frequência mensal em pacientes respondedores	Frequência mensal em pacientes não respondedores	Referência
Atendimento ambulatorial	R\$ 9,80	1,69	1,34	Braun et al., 2013 (80)* DATASUS (81) <sup>1</sup>
Consultas médicas - Clínico geral	R\$ 10,00	0,18	0,18	Braun et al., 2013 (80)* SIGTAP (82) <sup>2</sup>
Consultas médicas - Psiquiatra	R\$ 10,00	0,45	0,42	Braun et al., 2013 (80)* SIGTAP (82) <sup>3</sup>
Consultas médicas - Outros especialistas	R\$ 10,00	1,06	0,74	Braun et al., 2013 (80)* SIGTAP (82) <sup>4</sup>
Dias em atendimento hospitalar	R\$ 51,80	0,07	0,18	Braun et al., 2013 (80)* DATASUS (81) <sup>5</sup>
Consultas com terapeuta	R\$ 2,81	0,46	0,39	Braun et al., 2013 (80)* SIGTAP (82) <sup>6</sup>
<b>Custo total</b>		<b>R\$ 37,19</b>	<b>R\$ 36,06</b>	

\* Em Braun et al., 2013 (80), a frequência relatada de utilização dos recursos foi avaliada num período de 12 meses, os valores do estudo foram divididos por 12 para mensuração mensal de tais valores. Valores conforme errata publicada pelos autores

Com relação ao custo mensal de tratamento com LDX, o tratamento dos pacientes foi dividido em 2 períodos: o período de titulação e o período pós-titulação. No primeiro, a posologia adotada foi baseada na dose inicial recomendada pela bula do medicamento Venvanse® (dimesilato de lisdexanfetamina) (83), para o período pós-titulação a posologia adotada foi baseada no estudo de Mattingly et al., 2013 (59), como indicado na **Tabela 8**.

**Tabela 8.** Posologia do LDX

Parâmetro	Dose (mg)	Referência
LDX no período de titulação	30	ANVISA (83)
LDX no período pós-titulação	57,3	Mattingly et al., 2013 (59)

Abreviações: LDX, dimesilato de lisdexanfetamina

<sup>1</sup> Análise do custo por atendimento da base de dados ambulatorial do DATASUS, entre 01/2014 a 12/2018, da CID F90.0 - Distúrbios da atividade e da atenção.

<sup>2</sup> Procedimento: 03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada

<sup>3</sup> Procedimento: 03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada

<sup>4</sup> Procedimento: 03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada

<sup>5</sup> Análise do custo por dia de atendimento base de dados hospitalar do DATASUS, entre 01/2014 a 12/2018, da CID F90.0 - Distúrbios da atividade e da atenção.

<sup>6</sup> Procedimento: 03.01.04.004-4 – Terapia individual

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

O custo por miligrama de medicamento foi calculado de acordo com desconto proposto pelo demandante (**Tabela 9**). O resumo dos preços e a média ponderada dos valores é mostrada na **Tabela 10**.

**Tabela 9.** Preço proposto por apresentação do produto

Apresentação	Preço Fábrica (ICMS 18%)	Preço proposto (ICMS 18%)	Referência
Venvanse® 30 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28	R\$ 279,59	R\$ 212,25	Lista CMED Out/2020 Proposta demandante
Venvanse® 50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28	R\$ 339,05	R\$ 257,38	Lista CMED Out/2020 Proposta demandante
Venvanse® 70 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28	R\$ 339,05	R\$ 257,38	Lista CMED Out/2020 Proposta demandante

**Tabela 10.** Custo por mg de LDX

Apresentação	Preço/cápsula	Preço/mg	Referência
LDX 30mg/cápsula	R\$ 7,58	R\$ 0,25	Preço proposto pelo demandante para incorporação
LDX 50mg/cápsula	R\$ 9,19	R\$ 0,18	
LDX 70mg/cápsula	R\$ 9,19	R\$ 0,13	
Preço médio/mg		R\$ 0,19	Cálculo

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

Dessa maneira, o custo mensal (considerando que 1 mês possui 30 dias) do tratamento com LDX no período de titulação foi calculado em R\$ 171,00 e no período pós-titulação em R\$ 326,61.

Por último, o custo anual de manejo de eventos adversos dos pacientes que descontinuaram o tratamento com LDX foi avaliado de acordo com o estudo de Weisler et al., 2009 (59). Neste estudo, pacientes com TDAH foram tratados com LDX e acompanhados por 12 meses. Os eventos adversos ligados ao tratamento foram utilizados no custeio desta parte do modelo, como descrito na **Tabela 11**. O custeio de manejo de tais eventos adversos foi realizado utilizando-se a base DATASUS.

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

**Tabela 11.** Eventos adversos e custo de manejo

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

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

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

<sup>8</sup> 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

<sup>9</sup> Análise do custo por atendimento da base de dados hospitalar do DATASUS - CID R68.2

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

<sup>11</sup> Análise do custo por atendimento da base de dados hospitalar do DATASUS - CID R51

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

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

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

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

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

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

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

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

## 2.9 Resultados

### 2.9.1 Caso base

A partir dos parâmetros mostrados, são apresentados na **Tabela 12** e na **Figura 11** os resultados de custo e de QALY (anos de vida ajustados pela qualidade) do caso base.

**Tabela 12.** Resultados do caso base

Apresentação	Braço LDX	Braço PLB	Diferença (Braço LDX - Braço PLB)
Custo total	R\$ 9.296,62	R\$ 1.191,44	R\$ 8.105,18
QALY total	2,157	1,993	0,164

Abreviações: LDX, dimesilato de lisdexanfetamina; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês, *quality adjusted life years*); PLB, placebo

**Figura 11.** Plano de custo-efetividade



Abreviações: LDX, dimesilato de lisdexanfetamina; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês, *quality adjusted life years*); PLB, placebo. Tratamento padrão consiste no manejo dos pacientes com consultas, atendimentos ambulatoriais e hospitalares, e psicoterapia/terapia ocupacional.

Dessa maneira, considerando os valores apresentados e uma disposição a pagar de R\$ 90.000, obtém-se uma RCEI (razão custo-efetividade incremental) de R\$ 49.495,75 por QALY obtido e um VPL (valor presente líquido) de R\$ 6.632,78, como mostrado na **Tabela 13**.

---

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

**Tabela 13. RCEI e VPL**

Parâmetro	Valor	Cálculo
RCEI	R\$ 49.495,75	Custo incremental / QALY incremental
VPL	R\$ 6.632,78	Disposição a pagar * QALY incremental - Custo incremental

Abreviações: VPL, valor presente líquido; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês, *quality adjusted life years*); RCEI, razão custo-efetividade incremental

### 2.9.2 Análise de sensibilidade univariada determinística

Os resultados dos parâmetros mais influentes identificados pela análise de sensibilidade univariada do VPL (valor presente líquido) são apresentados na Tabela 14 e na Figura 12.

**Tabela 14. Resultados da análise univariada determinística**

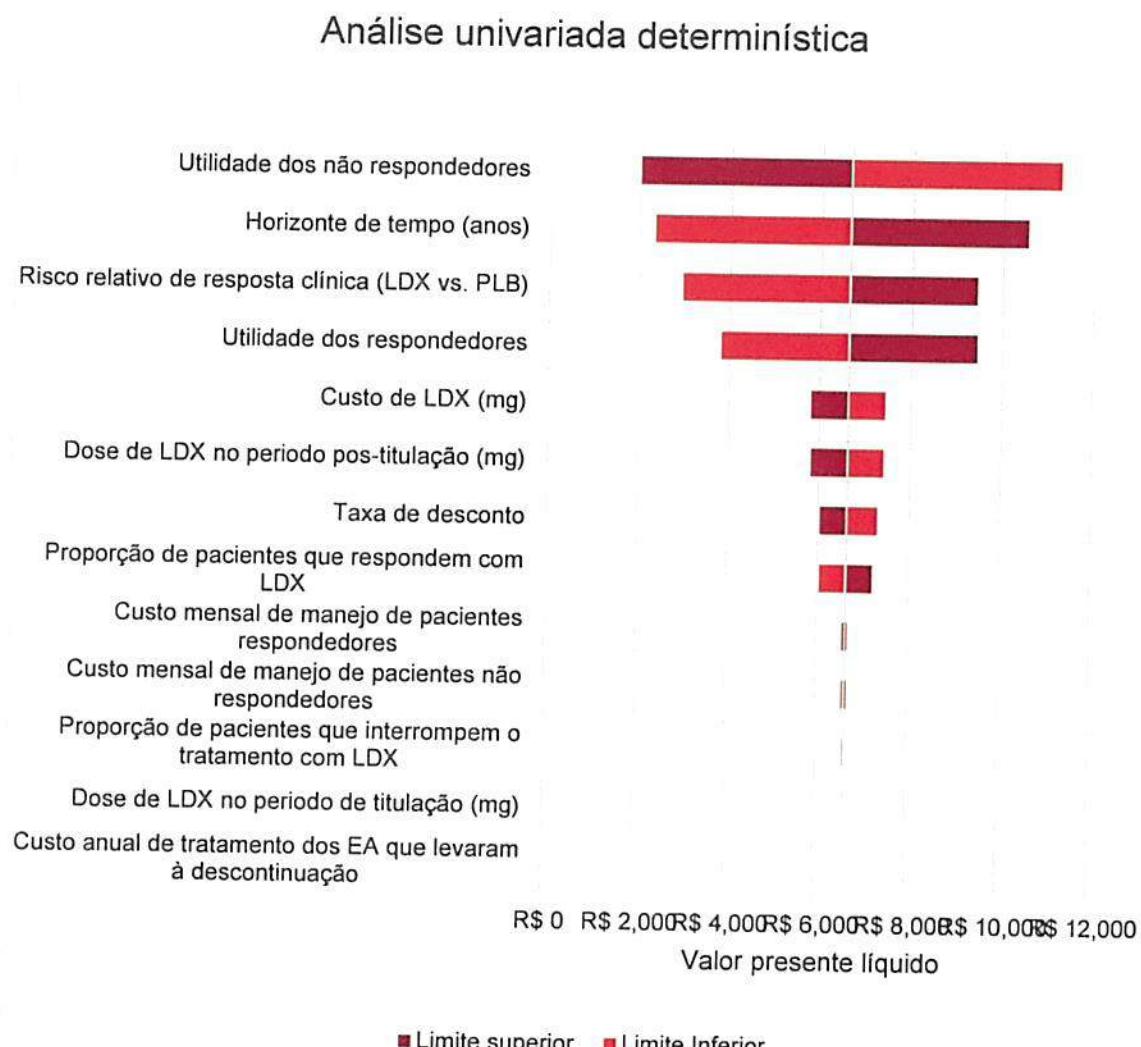
Parâmetro	Caso base	Mínimo	Máximo	Variação
Utilidade dos não respondedores	R\$ 6.633	R\$ 11.265	R\$ 2.001	R\$ 9.264
Horizonte de tempo (anos)	R\$ 6.633	R\$ 2.334	R\$ 10.532	R\$ 8.198
Risco relativo de resposta clínica (LDX vs. PLB)	R\$ 6.633	R\$ 2.964	R\$ 9.429	R\$ 6.466
Utilidade dos respondedores	R\$ 6.633	R\$ 3.821	R\$ 9.445	R\$ 5.624
Custo de LDX (mg)	R\$ 6.633	R\$ 7.441	R\$ 5.824	R\$ 1.617
Dose de LDX no período pós-titulação (mg)	R\$ 6.633	R\$ 7.425	R\$ 5.840	R\$ 1.585
Taxa de desconto	R\$ 6.633	R\$ 7.306	R\$ 6.058	R\$ 1.248
Proporção de pacientes que respondem com LDX	R\$ 6.633	R\$ 6.062	R\$ 7.204	R\$ 1.143
Custo mensal de manejo de pacientes respondedores	R\$ 6.633	R\$ 6.685	R\$ 6.581	R\$ 104
Custo mensal de manejo de pacientes não respondedores	R\$ 6.633	R\$ 6.582	R\$ 6.683	R\$ 101
Proporção de pacientes que interrompem o tratamento com LDX	R\$ 6.633	R\$ 6.653	R\$ 6.612	R\$ 41
Dose de LDX no período de titulação (mg)	R\$ 6.633	R\$ 6.649	R\$ 6.616	R\$ 33
Custo anual de tratamento dos EAs que levaram à descontinuação	R\$ 6.633	R\$ 6.633	R\$ 6.633	R\$ 0

Abreviações: LDX, dimesilato de lisdexamfetamina; PLB, placebo

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

**Figura 12.** Análise univariada determinística



Abreviações: LDX, dimesilato de lisdexanfetamina; PLB, placebo

Os parâmetros avaliados nesta análise e seus limites superiores e inferiores são descritos na **Tabela 15**.

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

**Tabela 15.** Variáveis avaliadas na análise univariada determinística

Parâmetro	Caso base	Limite Inferior	Limite Superior	Referência limite inferior	Referência limite superior
Horizonte de tempo (anos)	3	1	5	Premissa	Premissa
Utilidade dos não respondentes	0,68	0,64	0,72	Matza et al., 2014 (79) - Cálculo através do desvio padrão	Matza et al., 2014 (79) - Cálculo através do desvio padrão
Risco relativo de resposta clínica (LDX vs. PLB)	2,23	1,73	2,86	Stuhec et al., 2019 (52)	Stuhec et al., 2019 (52)
Utilidade dos respondentes	0,82	0,79	0,85	Matza et al., 2014 (79) - Cálculo através do desvio padrão	Matza et al., 2014 (79) - Cálculo através do desvio padrão
Taxa de desconto	5%	0%	10%	Premissa	Premissa
Proporção de pacientes que respondem com LDX	82,6%	74,3%	90,9%	Caso base * 90%	Caso base * 110%
Custo de LDX (mg)	R\$ 0,19	R\$ 0,17	R\$ 0,21	Caso base * 90%	Caso base * 110%
Dose de LDX no período pós-titulação (mg)	57,3	54,5	60,1	Caso base * 90%	Caso base * 110%
Custo mensal de manejo de pacientes respondentes	R\$ 37,19	R\$ 33,47	R\$ 40,90	Caso base * 90%	Caso base * 110%
Custo mensal de manejo de pacientes não respondentes	R\$ 36,03	R\$ 32,43	R\$ 39,63	Caso base * 90%	Caso base * 110%
Proporção de pacientes que interrompem o tratamento com LDX	6,3%	5,6%	6,9%	Caso base * 90%	Caso base * 110%
Dose de LDX no período de titulação (mg)	30,0	27,0	33,0	Caso base * 90%	Caso base * 110%
Custo anual de tratamento dos EA que levaram à descontinuação	R\$ 24,38	R\$ 21,94	R\$ 26,82	Caso base * 90%	Caso base * 110%

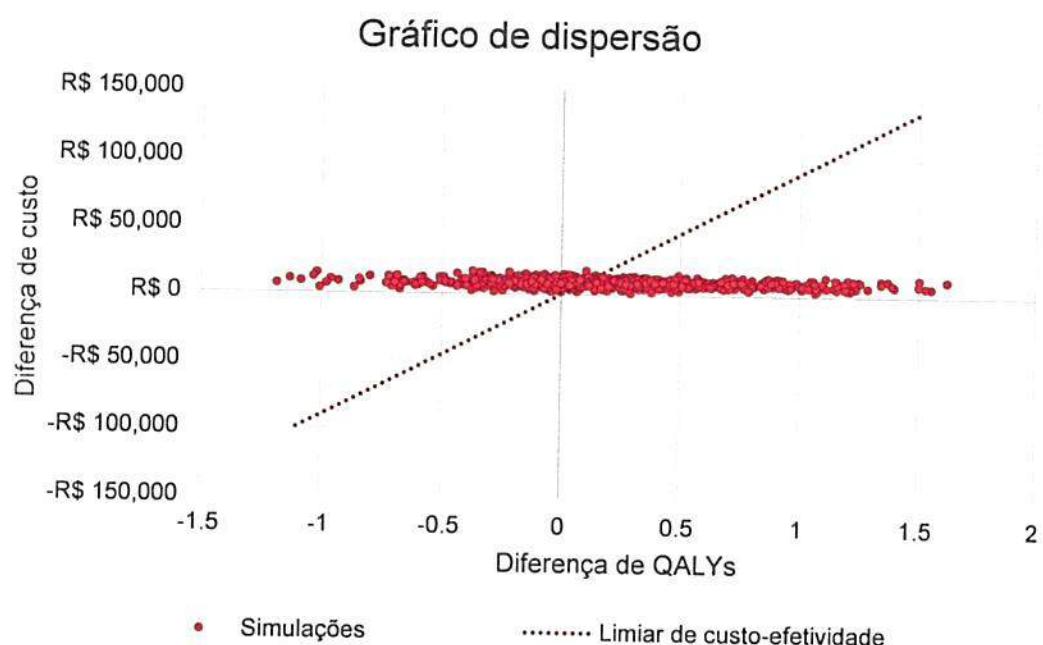
Abreviações: DP, desvio padrão; LDX, dimesilato de lisdexamfetamina; PLB, placebo

### 2.9.3 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística foi realizada com 1.000 simulações, com limite inferior e superior de custo-efetividade de R\$0,00 e R\$500.000,00, respectivamente.

Os resultados da análise indicam que 60% das simulações pertenceram ao quadrante I, 40% ao quadrante II e 0% aos quadrantes III e IV. Dessa maneira, 45% das simulações foram custo-efetivas e 0% foram dominantes. Os gráficos das simulações são mostrados na **Figura 13** e **Figura 14**, e a descrição dos parâmetros utilizados está na **Tabela 16**.

**Figura 13.** Gráfico de dispersão



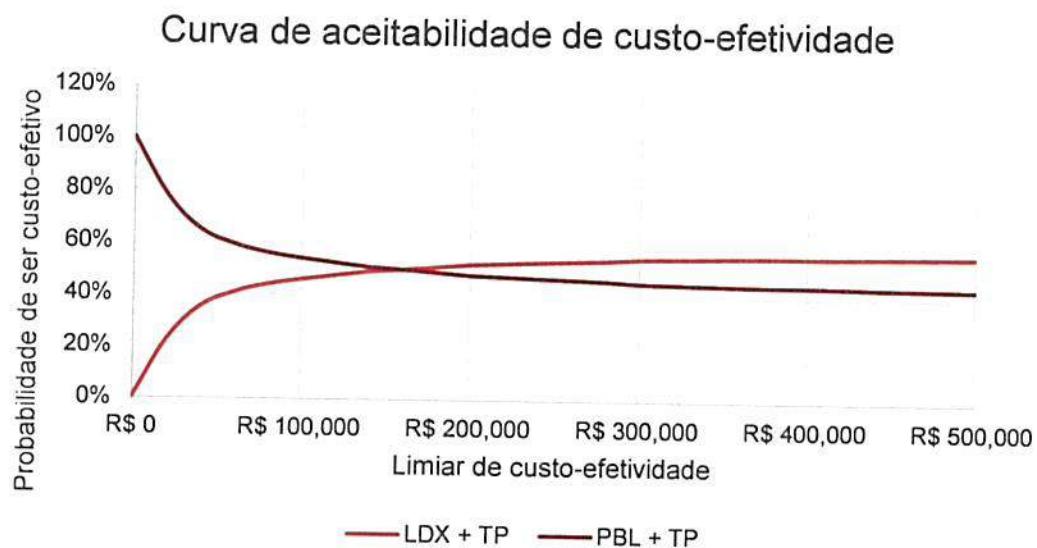
Abreviações: QALY, anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês, *quality adjusted life years*)

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

**Figura 14.** Curva de aceitabilidade de custo-efetividade



Abreviações: LDX, dimesilato de lisdexanfetamina; PLB, placebo; TP, tratamento padrão, que consiste no manejo dos pacientes com consultas médicas, atendimentos ambulatoriais e hospitalares, e psicoterapia/terapia ocupacional

**Tabela 16.** Variáveis avaliadas na análise de sensibilidade probabilística

Parâmetro	Tipo de distribuição	Parâmetro 1	Valor	Parâmetro 2	Valor
Proporção de pacientes que respondem com LDX	Beta	$\alpha$	103,00	$\beta$	23,00
Risco relativo de resposta clínica (LDX vs. PLB)	Lognormal	$\mu$	0,80	$\sigma$	0,51
Proporção de pacientes que interrompem o tratamento com LDX	Beta	$\alpha$	8,00	$\beta$	120,00
Utilidade dos respondedores	Beta	$\alpha$	3,37	$\beta$	0,74
Utilidade dos não respondedores	Beta	$\alpha$	1,21	$\beta$	0,57
Custo mensal de manejo dos pacientes respondedores	Gamma	$\alpha$	100,00	$\beta$	0,37
Custo mensal de manejo dos pacientes não respondedores	Gamma	$\alpha$	100,00	$\beta$	0,36
Custo anual de tratamento dos EAs que levaram à descontinuação	Gamma	$\alpha$	100,00	$\beta$	0,24
Custo de LDX (mg)	Gamma	$\alpha$	100,00	$\beta$	0,00
Horizonte de tempo (anos)	Fixed	NA	--	NA	--
Taxa de desconto	Fixed	NA	--	NA	--
Dose de LDX no período de titulação (mg)	Normal	$\mu$	30,00	$\sigma$	3,00
Dose de LDX no período pós-titulação (mg)	Normal	$\mu$	58,30	$\sigma$	16,10

Abreviações: LDX, dimesilato de lisdexanfetamina; NA; não aplicável; PLB, placebo

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

### **3 Avaliação econômica – Impacto orçamentário**

---

#### **3.1 Objetivo do modelo**

Realizar uma análise econômica para avaliar o impacto orçamentário da incorporação do dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento de pacientes adultos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade.

#### **3.2 Principais parâmetros do modelo**

##### **3.2.1 População**

A população considerada nesta análise é de indivíduos adultos (18 a 55 anos de idade) com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade.

##### **3.2.2 Intervenção**

A intervenção considerada na análise de impacto orçamentário é LDX na forma de cápsulas mais tratamento padrão (manejo dos pacientes).

##### **3.2.3 Comparadores**

O comparador escolhido neste modelo é placebo mais tratamento padrão (manejo dos pacientes).

##### **3.2.4 Desfechos**

O desfecho avaliado pelo modelo é o impacto orçamentário relacionado aos custos de tratamento.

##### **3.2.5 Perspectiva**

Essa análise econômica é realizada da perspectiva do sistema único de saúde (SUS), avaliando os custos médicos diretos ligados ao tratamento dos pacientes, como medicamentos, consultas médicas e atendimentos ambulatoriais e hospitalares.

##### **3.2.6 Horizonte de tempo**

Foi avaliado no modelo um horizonte de tempo de 5 anos.

---

**CONFIDENCIAL**

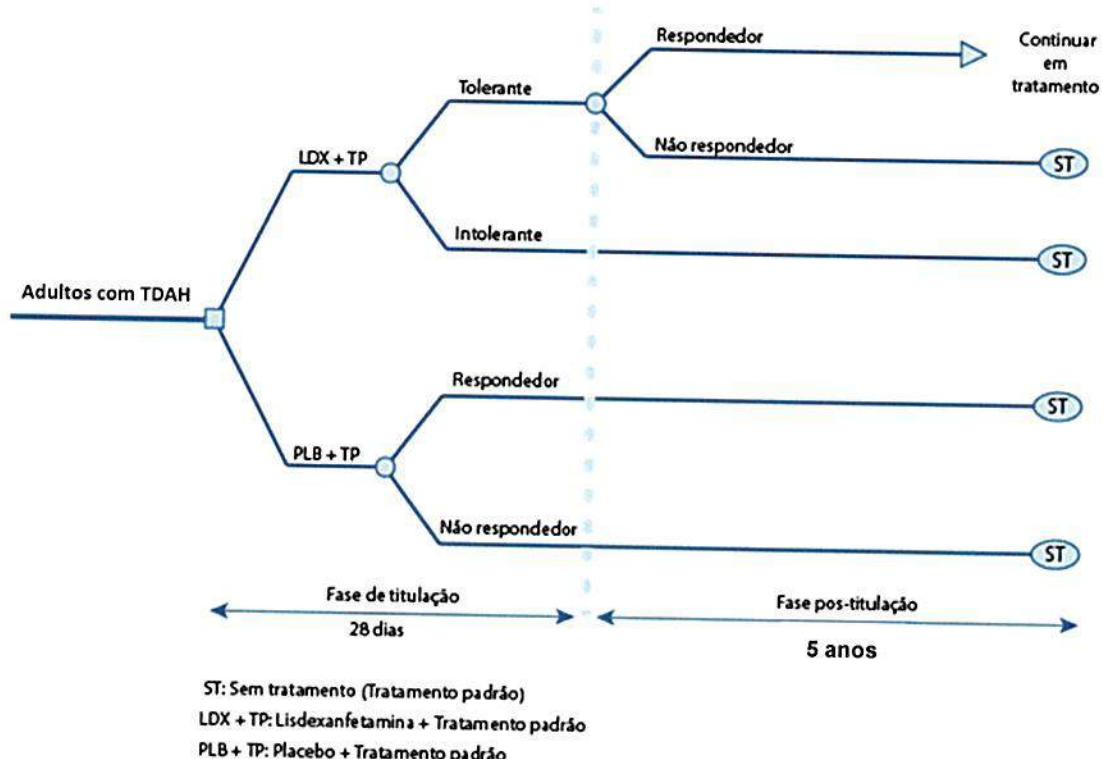
Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

### 3.3 Estrutura do modelo

Um modelo de árvore de decisão foi desenvolvido com base no modelo utilizado por Zimovetz et al., 2015 e 2016 (77,78), em estudos que avaliaram a custo-utilidade de lisdexanfetamina em primeira e segunda linha de tratamento para pacientes diagnosticados com TDAH.

No modelo desenvolvido, um cenário inicial de titulação de 28 dias (aproximado para 1 mês) foi modelado no braço do dimesilato de lisdexanfetamina, avaliando a tolerância ao medicamento. Se os pacientes toleram o tratamento, eles passam para o período pós-titulação até o final do horizonte temporal. Assim, foram considerados quatro estados de saúde no grupo usando LDX: tolerância ao tratamento, intolerância ao tratamento, resposta e não resposta. Para o grupo placebo, foram considerados os estados de resposta e não resposta. O esquemático é mostrado na **Figura 15**.

**Figura 15.** Árvore de decisão utilizada no modelo



TP: Tratamento padrão consiste no manejo dos pacientes com consultas, atendimentos ambulatoriais e hospitalares, e psicoterapia

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Além disso, algumas premissas foram assumidas no modelo:

- A duração do período de titulação do tratamento foi assumida em 28 dias (aproximado para 1 mês).
- A eficácia do tratamento com LDX foi considerada equivalente para todas as faixas etárias.
- A eficácia do tratamento não farmacológico (psicoterapia) foi considerada equivalente à do placebo.
- Os custos dos pacientes que interromperam o tratamento antes do final do período de titulação por razões de segurança foram assumidos como a mistura de 50%/50% dos custos de respondedores e não respondedores.
- Como as interrupções do tratamento por razões de eficácia clínica foram mínimas, assumiu-se que todas as descontinuações de tratamento estavam relacionadas a eventos adversos.
- Os pacientes com eventos adversos incorrem no custo associado a esses somente por um período de um ano.
- Os pacientes que permanecem em tratamento após o período de titulação continuam em tratamento durante todo o horizonte de tempo.
- Os pacientes que descontinuam o tratamento farmacológico são alocados ao tratamento não farmacológico padrão, mas sua eficácia é considerada nula.

### 3.4 Dados

#### 3.4.1 Funil populacional

Considerando-se as limitações relacionadas ao uso de anfetaminas e a necessidade de evitar o uso indiscriminado de LDX, foram aplicados filtros a partir da projeção de população realizada pelo IBGE (84), ligados à indicação do tratamento e perspectiva do modelo, além de filtros relacionados ao acesso dos pacientes ao LDX, sendo eles:

- Taxa de prevalência: foi utilizada a taxa de prevalência de Simon et al. (2009), que realizaram uma revisão sistemática que incluiu estudos de base-populacional. Nesse estudo foi estimada a prevalência de TDAH de 2,5% em indivíduos com idades entre 19 a 45 anos. Sabe-se que os sintomas do transtorno amenizam com o avançar da idade, entretanto, com o intuito de apresentar uma análise conservadora, optou-se por estender a mesma prevalência para a população em análise (18 a 55 anos).

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- Capacidade de atendimento do sistema de saúde: o diagnóstico de TDAH requer atendimento especializado, e a continuidade do tratamento depende de acompanhamento frequente, tanto do ponto de vista da avaliação do paciente, quanto do ponto de vista de renovação do processo administrativo para solicitação do medicamento (preenchimento do Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos, LME, do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica; e da Notificação de Receita conforme preconizado pela Anvisa). Acredita-se que seja importante estimar e incluir no modelo a capacidade do sistema de saúde de fornecer tal acompanhamento.
- Pacientes elegíveis (sem contraindicações de bula): conforme descrito na seção “Indicações, contraindicações e estrutura química (18,43)”, são contraindicações para o uso de LDX: arterioesclerose avançada; doença cardiovascular sintomática; hipertensão moderada a grave; hipertireoidismo; hipersensibilidade conhecida ou reação de idiossincrasia a aminas simpatomiméticas; glaucoma; estados de agitação; pacientes com histórico de abuso de drogas; durante ou dentro do prazo de 14 dias após a administração de inibidores da monoamina oxidase. Optou-se por considerar a prevalência de hipertensão moderada a grave como filtro populacional. Entende-se que, ao não considerar as demais contraindicações, apresentou-se o cenário mais conservador.
- Taxa de pacientes recebendo tratamento, representando pacientes que foram diagnosticados e estão recebendo tratamento farmacológico para TDAH: no estudo de Kessler et al., 2006 (85), apenas 10,9% dos pacientes diagnosticados com TDAH receberam algum tratamento medicamentoso nos 12 meses anteriores à realização do estudo.
- Uma premissa de taxa de disseminação iniciando em 30% com aumento de 10% ao ano foi adotada. A taxa inicial de 30% também foi considerada na avaliação de risperidona no comportamento agressivo em adultos com transtornos do espectro do autismo (Relatório Conitec nº 201 de janeiro de 2016).

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Desta maneira, para avaliar a população elegível ao tratamento proposto, foram utilizados os filtros descritos na Tabela 17, resultando na população elegível da Tabela 18.

**Tabela 17.** Filtros populacionais

Parâmetro	Referência
<b>Taxa de prevalência de TDAH</b>	Simon et al., 2009 (8)
<b>Capacidade de atendimento do sistema de saúde</b>	Cálculo realizado utilizando o número de neurologistas e psiquiatras por região de saúde (86); e as seguintes premissas: capacidade de atendimento anual dos médicos considerando 30h de trabalho semanais; duas consultas por hora; 48 semanas laborais; e seis consultas anuais.
<b>Pacientes elegíveis (sem contraindicações de bula)</b>	Das condições que contraindicam o uso de LDX*, considerou-se a de maior prevalência na população brasileira de 18 a 55 anos (hipertensão). Na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2013, considerou-se a variável: Percentual de pessoas de 18 anos de idade ou mais que referem diagnóstico médico de hipertensão arterial e se internaram por causa da hipertensão ou de alguma complicação: 14% (87)
<b>Taxa de pacientes recebendo tratamento</b>	Kessler et al., 2006 (85)
<b>Taxa de disseminação da tecnologia</b>	Premissa

\* Arterioesclerose avançada; Doença cardiovascular sintomática; Hipertensão moderada a grave; Hipertireoidismo; Hipersensibilidade conhecida ou reação de idiossincrasia a aminas simpatomiméticas; Glaucoma; Estados de agitação; Pacientes com histórico de abuso de drogas; Durante ou dentro do prazo de 14 dias após a administração de inibidores da monoamina oxidase (podem ocorrer crises hipertensivas) (43)

**Tabela 18.** População elegível

Parâmetro	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
População entre 18 e 55 anos*	119.644.885	120.043.480	120.389.229	120.664.751	120.842.709	601.585.054
Taxa de prevalência de TDAH	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	-
Capacidade de atendimento do sistema de saúde	18%	18%	18%	18%	18%	-
Pacientes elegíveis (sem contraindicações de bula)	86%	86%	86%	86%	86%	-
Taxa de tratamento farmacológico	10,9%	10,9%	10,9%	10,9%	10,9%	-
Taxa de disseminação da tecnologia após incorporação**	30%	40%	50%	60%	70%	-
<b>População elegível</b>	<b>15.141</b>	<b>20.255</b>	<b>25.392</b>	<b>30.540</b>	<b>35.683</b>	<b>127.011</b>

\* No estudo de Adler et al., 2008 (57), a idade máxima dos 420 pacientes avaliados foi 55 anos

\*\* Premissa

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

### 3.4.2 Inputs de eficácia

Os inputs de eficácia, ligados à progressão dos pacientes durante o tratamento na árvore de decisão, foram descritos na seção 402.8.1.

### 3.4.3 Inputs de custo

Os inputs de custo por paciente, ligados ao manejo dos pacientes, foram descritos na seção 2.8.32.8.1.

## 3.5 Resultados

### 3.5.1 Caso base

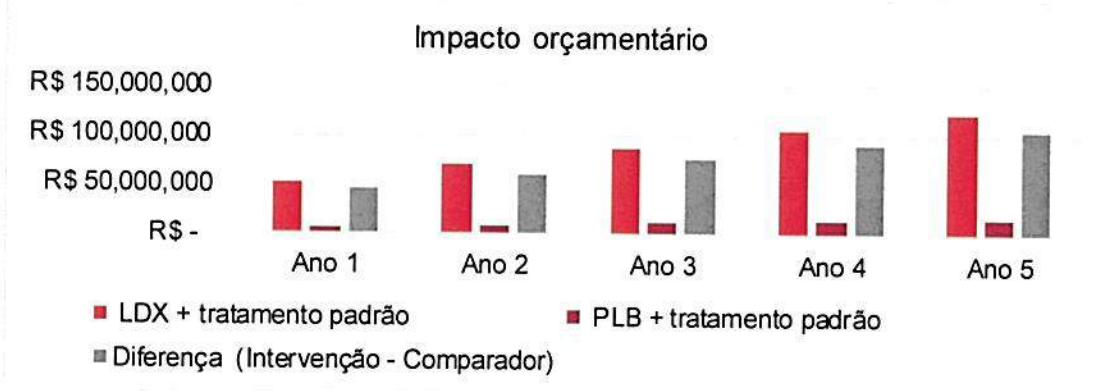
A incorporação de LDX para o tratamento de pacientes adultos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade resultou no impacto orçamentário descrito na **Tabela 19** e **Figura 16**.

**Tabela 19.** Impacto orçamentário em 5 anos

Parâmetro	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
LDX + tratamento padrão	R\$ 51.462.035	R\$ 69.309.767	R\$ 86.886.741	R\$ 104.502.708	R\$ 122.099.634	R\$ 434.260.886
PLB + tratamento padrão	R\$ 6.624.250	R\$ 8.861.758	R\$ 11.109.102	R\$ 13.361.431	R\$ 15.611.326	R\$ 55.567.866
Impacto orçamentário (Intervenção - Comparador)	R\$ 44.837.786	R\$ 60.448.009	R\$ 75.777.640	R\$ 91.141.277	R\$ 106.488.309	R\$ 378.693.020

Abreviações: LDX, dimesilato de lisdexanfetamina; PLB, placebo. Tratamento padrão consiste no manejo dos pacientes com consultas, atendimentos ambulatoriais e hospitalares, e psicoterapia/terapia ocupacional

**Figura 16.** Impacto orçamentário em 5 anos



Abreviações: LDX, dimesilato de lisdexanfetamina; PLB, placebo. Tratamento padrão consiste no manejo dos pacientes com consultas, atendimentos ambulatoriais e hospitalares, e psicoterapia/terapia ocupacional

## CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

### 3.5.2 Análise de sensibilidade univariada determinística

Os resultados dos parâmetros mais influentes identificados pela análise de sensibilidade univariada são apresentados na Tabela 20 e na Figura 17.

**Tabela 20.** Resultados da análise univariada determinística

Parâmetro	Caso base	Mínimo	Máximo	Variação
Taxa de prevalência de TDAH	R\$ 378.693.020	R\$ 318.102.137	R\$ 469.579.345	R\$ 151.477.208
Capacidade de atendimento do sistema de saúde	R\$ 378.693.020	R\$ 340.823.718	R\$ 416.562.322	R\$ 75.738.604
Taxa de pacientes sem contraindicação	R\$ 378.693.020	R\$ 340.823.718	R\$ 416.562.322	R\$ 75.738.604
Custo de LDX (mg)	R\$ 378.693.020	R\$ 340.902.298	R\$ 416.483.742	R\$ 75.581.445
Dose de LDX no período pós-titulação (mg)	R\$ 378.693.020	R\$ 341.161.208	R\$ 416.224.832	R\$ 75.063.624
Proporção de pacientes que respondem ao LDX	R\$ 378.693.020	R\$ 341.547.581	R\$ 415.838.459	R\$ 74.290.878
Taxa de pacientes recebendo tratamento	R\$ 378.693.020	R\$ 350.899.037	R\$ 420.383.995	R\$ 69.484.958
Proporção de pacientes que interrompem o tratamento com LDX	R\$ 378.693.020	R\$ 381.958.295	R\$ 375.427.745	R\$ 6.530.550
Custo mensal de manejo de pacientes respondedores	R\$ 378.693.020	R\$ 376.258.675	R\$ 381.127.365	R\$ 4.868.691
Custo mensal de manejo de pacientes não respondedores	R\$ 378.693.020	R\$ 381.051.739	R\$ 376.334.301	R\$ 4.717.437
Dose de LDX no período de titulação (mg)	R\$ 378.693.020	R\$ 378.434.110	R\$ 378.951.930	R\$ 517.820
Risco relativo de resposta clínica (LDX vs. PLB)	R\$ 378.693.020	R\$ 378.504.527	R\$ 378.836.683	R\$ 332.155
Custo anual de tratamento dos EA que levaram à descontinuação	R\$ 378.693.020	R\$ 378.690.067	R\$ 378.695.973	R\$ 5.906

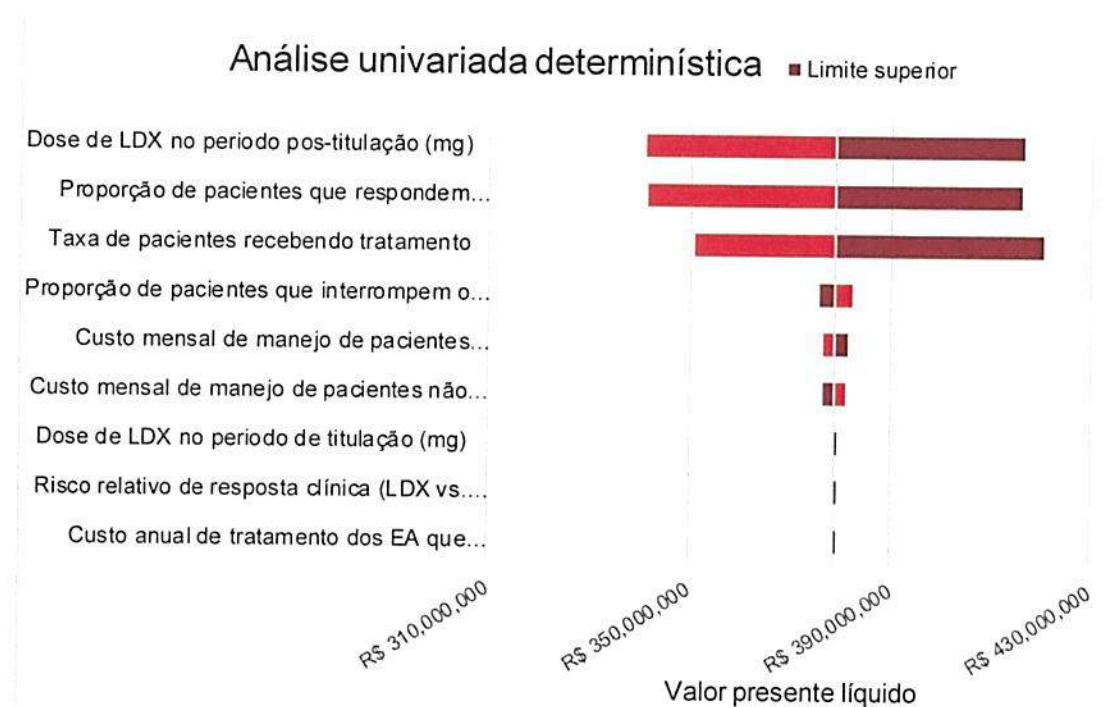
Abreviações: LDX, dimesilato de lisdexanfetamina; PLB, placebo

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

**Figura 17.** Análise determinística univariada



Os parâmetros avaliados nesta análise e seus limites superiores e inferiores são descritos na Tabela 21.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

**Tabela 21.** Variáveis avaliadas na análise univariada determinística

Parâmetro	Caso base	Limite Inferior	Limite Superior	Referência limite inferior	Referência limite superior
Taxa de prevalência de TDAH	2,5%	2,1%	3,1%	Simon et al., 2009 (8) – 95% do IC	Simon et al., 2009 (8) – 95% do IC
Capacidade de atendimento do sistema de saúde	18,0%	16,2%	19,8%	Caso base * 90%	Caso base * 110%
Pacientes elegíveis (sem contraindicações da bula)	86,0%	77,4%	94,6%	Caso base * 90%	Caso base * 90%
Custo de LDX (mg)	R\$ 0,19	R\$ 0,17	R\$ 0,21	Caso base * 90%	Caso base * 110%
Taxa de pacientes recebendo tratamento	10,9%	10,1%	12,1%	Kessler et al., 2006 (85) – Taxa em homens	Kessler et al., 2006 (85) – Taxa em mulheres
Proporção de pacientes que respondem ao LDX	82,6%	74,3%	90,9%	Caso base * 90%	Caso base * 90%
Dose de LDX no período pós-titulação (mg)	57,3	51,6	63,0	Caso base * 90%	Caso base * 90%
Proporção de pacientes que interrompem o tratamento com LDX	6,3%	5,6%	6,9%	Caso base * 90%	Caso base * 110%
Custo mensal de manejo de pacientes respondedores	R\$ 37,19	R\$ 33,47	R\$ 40,90	Caso base * 90%	Caso base * 110%
Custo mensal de manejo de pacientes não respondedores	R\$ 36,03	R\$ 32,43	R\$ 39,63	Caso base * 90%	Caso base * 110%
Dose de LDX no período de titulação (mg)	30,0	27,0	33,0	Caso base * 90%	Caso base * 110%
Risco relativo de resposta clínica (LDX vs. PLB)	2,23	1,73	2,86	Stuhesc et al., 2019 (52) – 95% do IC	Stuhesc et al., 2019 (52) – 95% do IC
Custo anual de tratamento dos EA que levaram à descontinuação	R\$ 24,38	R\$ 21,94	R\$ 26,82	Caso base * 90%	Caso base * 110%

Abreviações: DP, desvio padrão; IC, intervalo de confiança; LDX, dimisilato de lisdexanfetamina; PLB, placebo

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

## 4 Conclusão

---

O transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) pode ser definido como uma síndrome psiquiátrica, cujo indivíduo acometido apresenta um padrão persistente de desatenção (torna-se incapaz de manter a atenção), hiperatividade (há um excesso de movimento de forma não adequada à configuração) e/ou impulsividade (indivíduo pratica atos precipitados, “sem pensar”, que ocorrem naquele momento) que interfere no funcionamento ou no desenvolvimento do paciente (1,3).

Com relação aos tratamentos farmacológicos para o TDAH, o dimesilato de lisdexanfetamina é um estimulante do SNC, pertencente à classe das anfetaminas, possuindo amplo uso mundial para o manejo do TDAH há mais de uma década e recomendações de uso pelos principais protocolos internacionais.

As evidências científicas apontam para eficácia de LDX em tratar pacientes adultos com TDAH. No geral, demonstrou-se que esse medicamento possui boa tolerabilidade, cujas evidências são provenientes de diversos tipos de estudos, incluindo ensaios clínicos controlados, estudos observacionais e RS.

LDX é o primeiro psicoestimulante na forma de pró-droga usado no tratamento do TDAH, uma vez ao dia. Em comparação com outros medicamentos psicoestimulantes, demonstrou maior efeito tempo-dependente. Pesquisas que utilizam o sistema norte-americano *Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance*, demonstraram que o potencial de abuso de LDX é muito baixo (41). Além disso, LDX apresenta perfil de eficácia e tolerabilidade comparável a outros psicoestimulantes de liberação prolongada utilizados no tratamento do TDAH (42).

Neste dossiê foi avaliada a incorporação de LDX para pacientes adultos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade pelo sistema público de saúde brasileiro. Os resultados das análises econômicas apresentadas mostram uma razão custo-efetividade incremental de R\$ R\$ 49.495,75 por QALY obtido e um impacto orçamentário de R\$ 378,7 milhões em 5 anos.

Com base nos achados previamente descritos, destaca-se que LDX representa uma importante opção terapêutica para os pacientes com TDAH no contexto do SUS.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

## Referências

---

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais - 5a edição - DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014. Disponível em: <<http://www.niip.com.br/wp-content/uploads/2018/06/Manual-Diagnosico-e-Estatistico-de-Transtornos-Men>>. 2014.
  2. Posner J, Polanczyk G V, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. Lancet. 2020/01/27. 2020;395(10222):450–62.
  3. American Psychiatric Association. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). 2017 [Internet]. Disponível em: <<https://www.psychiatry.org/patients-families/adhd/what-is-adhd>>. Acesso em 26 de março de 2020. 2017;
  4. Kieling C, Kieling RR, Rohde LA, Frick PJ, Moffitt T, Nigg JT, et al. The age at onset of attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry. 2010/01/14. 2010;167(1):14–6.
  5. Faraone S V, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. Psychol Med. 2006/01/20. 2006;36(2):159–65.
  6. Wilens TE, Spencer TJ. Understanding attention-deficit/hyperactivity disorder from childhood to adulthood. Postgr Med. 2010/09/24. 2010;122(5):97–109.
  7. Bitter I, Mohr P, Balogh L, Latalova K, Kakuszi B, Stopkova P, et al. ADHD: a hidden comorbidity in adult psychiatric patients. Atten Defic Hyperact Disord. 2019/03/31. 2019;11(1):83–9.
  8. Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. Br J Psychiatry. 2009/03/03. 2009;194(3):204–11.
  9. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. Atten Defic Hyperact Disord. 2016/11/21. 2017;9(1):47–65.
  10. Deberdt W, Thome J, Lebrec J, Kraemer S, Fregenai I, Ramos-Quiroga JA, et al. Prevalence of ADHD in nonpsychotic adult psychiatric care (ADPSYC): A multinational cross-sectional study in Europe. BMC Psychiatry. 2015/10/16. 2015;15:242.
  11. Almeida Montes LG, Hernandez Garcia AO, Ricardo-Garcell J. ADHD prevalence in adult outpatients with nonpsychotic psychiatric illnesses. J Atten Disord. 2007/08/22.
- 

### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- 2007;11(2):150–6.
12. Gomes AP, Soares ALG, Kieling C, Rohde LA, Goncalves H. Mental disorders and suicide risk in emerging adulthood: the 1993 Pelotas birth cohort. *Rev Saude Publica*. 2019;53:96.
  13. Ponde MP, Freire AC, Mendonca MS. The prevalence of mental disorders in prisoners in the city of Salvador, Bahia, Brazil. *J Forensic Sci*. 2011/02/11. 2011;56(3):679–82.
  14. da Silva MA, Louza MR, Vallada HP. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults: social-demographic profile from a university hospital ADHD outpatient unit in São Paulo, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006/11/23. 2006;64(3a):563–7.
  15. Geffen J, Forster K. Treatment of adult ADHD: a clinical perspective. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018/01/19. 2018;8(1):25–32.
  16. Nimmo-Smith V, Merwood A, Hank D, Brandling J, Greenwood R, Skinner L, et al. Non-pharmacological interventions for adult ADHD: a systematic review. *Psychol Med*. 2020;1–13.
  17. ANVISA. Regularização de produtos – medicamentos. Lista de Medicamentos de Referência. Lista A 03/03/2020. Disponível em:  
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4412457/Lista+A+03+03+2020.pdf/f1aa4406-da1c-4471-9ce5-438f1345d75f>. Acesso em 01 de ab.
  18. FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Vyvanse - Lisdexamfetamine dimesylate. 2007 [Internet]. Disponível em:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021977s034,208510s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021977s034,208510s002lbl.pdf). Acesso em 25 de março de 2020. 2007.
  19. Steer C, Froelich J, Soutullo CA, Johnson M, Shaw M. Lisdexamfetamine dimesylate: a new therapeutic option for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2012/07/06. 2012;26(8):691–705.
  20. Anvisa. Consulta a produtos registrados [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 26]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/consulta-produtos-registrados>
  21. CADDRA - Canadian ADHD Resource Alliance. Canadian ADHD Practice Guidelines. Fourth Edition, Toronto, 2018 [Internet]. Disponível em: [https://www.caddra.ca/wp-content/uploads/CADDRA-Guidelines-4th-Edition\\_-Feb2018.pdf](https://www.caddra.ca/wp-content/uploads/CADDRA-Guidelines-4th-Edition_-Feb2018.pdf). Acesso em 27 de março de 2020. 2018;
  22. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- disorder: diagnosis and management. NICE guideline [NG87]. 2019 [Internet]. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/NG87>>. Acesso em 26 de março de 2020. 2019;
23. MINISTERIO DE SANIDAD. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre las Intervenciones Terapéuticas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). Guía de Práctica Clínica sobre las Intervenciones Terapéuticas en el Trastorno . 2017;
  24. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Enquete avalia diagnóstico e tratamento para pacientes com TDAH. 2019 [Internet]. Disponível em:  
<[http://conitec.gov.br/images/Enquete/Enquete20\\_Escopo\\_PCDT\\_TDAH.pdf](http://conitec.gov.br/images/Enquete/Enquete20_Escopo_PCDT_TDAH.pdf)>. A. 2019;
  25. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. ADHD Rating Scale—IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretation [Internet]. Guilford press; 1998 [cited 2020 Sep 3]. Available from: <https://www.guilford.com/books/ADHD-Rating-Scale-5-for-Children-and-Adolescents/DuPaul-Power-Anastopoulos-Reid/9781462524877/technical-information>
  26. Adler L, Spencer T, Biederman J. Adult ADHD-RS-IV\* with Adult Prompts † [Internet]. [cited 2020 Sep 4]. Available from: [www.guilford.com](http://www.guilford.com)
  27. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. Psychiatry (Edgmont) [Internet]. 2007 Jul [cited 2020 Sep 3];4(7):28–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20526405>
  28. Steele M, Jensen PS, Quinn DMP. Remission versus response as the goal of therapy in ADHD: A new standard for the field? Clin Ther. 2006 Nov 1;28(11):1892–908.
  29. Mattingly GW, Weisler RH, Young J, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, et al. Clinical response and symptomatic remission in short- and long-term trials of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. BMC Psychiatry. 2013/01/30. 2013;13:39.
  30. Sjowall D, Thorell LB. Neuropsychological deficits in relation to ADHD symptoms, quality of life, and daily life functioning in young adulthood. Appl Neuropsychol Adult. 2019/12/28. 2019;1–9.
  31. Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A, Klassen LJ. Adult ADHD and comorbid disorders: Clinical implications of a dimensional approach [Internet]. Vol. 17, BMC Psychiatry. BioMed Central Ltd.; 2017 [cited 2020 Aug 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28830387/>

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

32. Karlsdotter K, Bushe C, Hakkaart L, Sobanski E, Kan CC, Lebrec J, et al. Burden of illness and health care resource utilization in adult psychiatric outpatients with attention-deficit/hyperactivity disorder in Europe. *Curr Med Res Opin*. 2016/05/14. 2016;32(9):1547–56.
33. Barkley RA, Murphy KR, Dupaul GJ, Bush T. Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: Knowledge, performance, adverse outcomes, and the role of executive functioning. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2002 [cited 2020 Aug 26];8(5):655–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12164675/>
34. Kirino E, Imagawa H, Goto T, Montgomery W. Sociodemographics, comorbidities, healthcare utilization and work productivity in Japanese patients with adult ADHD. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jul 6 [cited 2020 Aug 26];10(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26147097/>
35. Dalsgaard S, Ostergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: A nationwide cohort study. *Lancet* [Internet]. 2015 May 30 [cited 2020 Aug 26];385(9983):2190–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25726514/>
36. Daley D, Jacobsen RH, Lange AM, Sorensen A, Walldorf J. The economic burden of adult attention deficit hyperactivity disorder: A sibling comparison cost analysis. *Eur Psychiatry*. 2019/07/10. 2019;61:41–8.
37. Libutzki B, Ludwig S, May M, Jacobsen RH, Reif A, Hartman CA. Direct medical costs of ADHD and its comorbid conditions on basis of a claims data analysis. *Eur Psychiatry*. 2019/02/26. 2019;58:38–44.
38. Shaw M, Hodgkins P, Caci H, Young S, Kahle J, Woods AG, et al. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: Effects of treatment and non-treatment. *BMC Med* [Internet]. 2012 Sep 4 [cited 2020 Aug 28];10:99. Available from: [/pmc/articles/PMC3520745/?report=abstract](https://PMC3520745/?report=abstract)
39. Connor DF, Steingard RJ. New formulations of stimulants for attention-deficit hyperactivity disorder: therapeutic potential. *CNS Drugs*. 2004/12/09. 2004;18(14):1011–30.
40. Faraone S V. Lisdexamfetamine dimesylate: the first long-acting prodrug stimulant treatment for attention deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2008/06/04. 2008;9(9):1565–74.
41. Sembower MA, Ertischek MD, Buchholtz C, Dasgupta N, Schnoll SH. Surveillance of diversion and nonmedical use of extended-release prescription amphetamine and oral

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- methylphenidate in the United States. *J Addict Dis.* 2013/03/14. 2013;32(1):26–38.
42. Domnитеi D, Madaan V. New and extended-action treatments in the management of ADHD: a critical appraisal of lisdexamfetamine in adults and children. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010/06/04. 2010;6:273–9.
  43. ANVISA. Venvanse - Lisdexanfetamina (Bula). Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp#](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#)>.
  44. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
  45. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1–118 p.
  46. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
  47. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasilia - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
  48. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. p. 52.
  49. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013;
  50. Castells X, Blanco-Silvente L, Cunill R. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018/08/10. 2018;8: Cd007813.
  51. Maneeton N, Maneeton B, Suttajit S, Reungyos J, Srisurapanont M, Martin SD. Exploratory meta-analysis on lisdexamfetamine versus placebo in adult ADHD. *Drug Des Devel Ther.* 2014/10/23. 2014;8:1685–93.
  52. Stuhec M, Lukic P, Locatelli I. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Lisdexamfetamine, Mixed Amphetamine Salts, Methylphenidate, and Modafinil in the

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Pharmacother. 2018/11/02. 2019;53(2):121–33.
53. Lenzi F, Cortese S, Harris J, Masi G. Pharmacotherapy of emotional dysregulation in adults with ADHD: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2017/08/25. 2018;84:359–67.
  54. Adler LA, Dirks B, Deas P, Raychaudhuri A, Dauphin M, Saylor K, et al. Self-Reported quality of life in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and executive function impairment treated with lisdexamfetamine dimesylate: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study. BMC Psychiatry. 2013/10/11. 2013;13:253.
  55. Adler LA, Dirks B, Deas PF, Raychaudhuri A, Dauphin MR, Lasser RA, et al. Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. 2013/08/16. 2013;74(7):694–702.
  56. Adler LA, Weisler RH, Goodman DW, Hamdani M, Niebler GE. Short-term effects of lisdexamfetamine dimesylate on cardiovascular parameters in a 4-week clinical trial in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry. 2010/02/10. 2009;70(12):1652–61.
  57. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry. 2008/11/18. 2008;69(9):1364–73.
  58. Adler LA, Goodman D, Weisler R, Hamdani M, Roth T. Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Behav Brain Funct. 2009/08/05. 2009;5:34.
  59. Weisler R, Young J, Mattingly G, Gao J, Squires L, Adler L. Long-term safety and effectiveness of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder. CNS Spectr. 2010/01/26. 2009;14(10):573–85.
  60. Faraone SV, Spencer TJ, Kollins SH, Glatt SJ, Goodman D. Dose response effects of lisdexamfetamine dimesylate treatment in adults with ADHD: an exploratory study. J Atten Disord. 2011/04/30. 2012;16(2):118–27.
  61. Adler LA, Lynch LR, Shaw DM, Wallace SP, O'Donnell KE, Ciranni MA, et al.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- Effectiveness and Duration of Effect of Open-Label Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With ADHD. *J Atten Disord.* 2013/05/10. 2017;21(2):149–57.
62. Wigal T, Brams M, Gasior M, Gao J, Squires L, Giblin J. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behav Brain Funct.* 2010/06/26. 2010;6:34.
  63. Wigal T, Brams M, Gasior M, Gao J, Giblin J. Effect size of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Postgr Med.* 2011/04/09. 2011;123(2):169–76.
  64. Brams M, Giblin J, Gasior M, Gao J, Wigal T. Effects of open-label lisdexamfetamine dimesylate on self-reported quality of life in adults with ADHD. *Postgr Med.* 2011/05/14. 2011;123(3):99–108.
  65. Brown TE, Brams M, Gao J, Gasior M, Childress A. Open-label administration of lisdexamfetamine dimesylate improves executive function impairments and symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Postgr Med.* 2010/09/24. 2010;122(5):7–17.
  66. Brams M, Weisler R, Findling RL, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized withdrawal design. *J Clin Psychiatry.* 2012/07/12. 2012;73(7):977–83.
  67. Kollins SH, English JS, Itchon-Ramos N, Chrisman AK, Dew R, O'Brien B, et al. A pilot study of lis-dexamfetamine dimesylate (LDX/SPD489) to facilitate smoking cessation in nicotine-dependent adults with ADHD. *J Atten Disord.* 2012/04/18. 2014;18(2):158–68.
  68. Dupaul GJ, Weyandt LL, Rossi JS, Vilardo BA, O'Dell SM, Carson KM, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in college students with ADHD. *J Atten Disord.* 2011/12/15. 2012;16(3):202–20.
  69. Biederman J, Fried R, Hammerstein P, Surman C, Mehler B, Petty CR, et al. The effects of lisdexamfetamine dimesylate on the driving performance of young adults with ADHD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using a validated driving simulator paradigm. *J Psychiatr Res.* 2012/01/27. 2012;46(4):484–91.
  70. Waxmonsky JG, Waschbusch DA, Babinski DE, Humphrey HH, Alfonso A, Crum KI, et al.

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- Does pharmacological treatment of ADHD in adults enhance parenting performance? Results of a double-blind randomized trial. *CNS Drugs*. 2014/05/07. 2014;28(7):665–77.
71. Hämmerlin P, Zusman R, Systrom D, Surman C, Baggish A, Schillinger M, et al. A cardiopulmonary study of lisdexamfetamine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2012/05/09. 2013;14(4):299–306.
  72. Setyawan J, Guerin A, Hodgkins P, Gauthier G, Cloutier M, Wu E, et al. Treatment persistence in attention deficit/hyperactivity disorder: a retrospective analysis of patients initiated on lisdexamfetamine vs other medications. *J Med Econ*. 2013/09/06. 2013;16(11):1275–89.
  73. Setyawan J, Hodgkins P, Guerin A, Gauthier G, Cloutier M, Wu E, et al. Comparison of therapy augmentation and deviation rates from the recommended once-daily dosing regimen between LDX and commonly prescribed long-acting stimulants for the treatment of ADHD in youth and adults. *J Med Econ*. 2013/08/14. 2013;16(10):1203–15.
  74. Setyawan J, Hodgkins P, Guerin A, Gauthier G, Cloutier M, Wu EQ, et al. Comparing treatment adherence of lisdexamfetamine and other medications for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: a retrospective analysis. *J Med Econ*. 2013/04/30. 2013;16(7):962–75.
  75. Zimovetz EA, Joseph A, Ayyagari R, Mauskopf JA. A cost-effectiveness analysis of lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in the UK. *Eur J Health Econ*. 2017/01/18. 2018;19(1):21–35.
  76. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
  77. 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.
  78. Zimovetz EA, Bischof M, Joseph A, Mauskopf JA. Cost-utility Analysis of Lisdexamfetamine Dimesylate in the Treatment of Adults with Attention-deficit/hyperactivity Disorder in the United Kingdom. *Eur Psychiatry*. 2015;30:1607.
  79. Matza LS, Devine MK, Haynes VS, Davies EW, Kostelet JM, Televantou F, et al. Health state utilities associated with adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:997–1006.

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

80. 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.
81. Ministério da Saúde. DATASUS.
82. SIGTAP. Consultar Procedimentos. 2019. p. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/>.
83. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário Eletrônico.
84. IBGE. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade simples: 2010-2060.
85. 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.
86. Datasus. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde [Internet]. [cited 2020 Sep 1]. Available from: <http://cnes.datasus.gov.br/>
87. Tabela 4467: Pessoas de 18 anos ou mais de idade que referem diagnóstico médico de hipertensão arterial e se internaram por causa da hipertensão ou de alguma complicaçāo, total, percentual e coeficiente de variação, por sexo e situação do domicílio [Internet]. [cited 2020 Aug 28]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/4467#resultado>

---

**CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

# Apêndices

---

## Apêndice I: Estratégias de buscas utilizadas

### 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 ( 112registros)

- #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"))

---

#### CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

## Apêndice II – Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

Autores	Ano	Título	Revista	V E	P a g o	T e m a	Medi camento	Des fecção	O utro
Adler, L., Wu, J., Madhoo, M. and Caballero, B.	2016	CADTH Rapid Response Report	Ottawa (ON)			X	X		
	2015	Post hoc analyses of the efficacy of lisdexanetamine dimesylate in adults previously treated with attention deficit/hyperactivity disorder medication	European psychiatry.		3				
Babcock, T., Dirks, B., Adeyi, B. and Scheckner, B.	2012	Efficacy of lisdexanetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with amphetamines: analyses from a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled titration study	BMC Pharmacol Toxicol		1	18	X	X	
Biederman, J., Fried, R., et al.	2012	The effects of lisdexanetamine dimesylate on driving behaviors in young adults with ADHD assessed with the Manchester driving behavior questionnaire	J Adolesc Health		5	601			X
Buoli, M., Serati, M. and Cain, W.	2016	Alternative pharmacological strategies for adult ADHD treatment: a systematic review	Expert Rev Neurol Ther		1	131			X
Coghill, D., De Crescenzo, F., Cortese, S., Adamo, N. and Janiri, L.	2017	Pharmacological and non-pharmacological treatment of adults with ADHD: a meta-review	BMJ Open		2	04			X
Coghill, D., Sorooshian, S. and Caballero, B.	2013	Safety outcomes from the clinical development programme for lisdexanetamine dimesylate: a prodigal stimulant for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder	European child and adolescent psychiatry.		2				
Coghill, D. R., Caballero, B., Sorooshian, S. and Civil, R.	2014	A systematic review of the safety of lisdexanetamine dimesylate	CNS Drugs		2	511	X	X	
Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., et al.	2018	Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis	Lancet Psychiatry		2	497			
Cowles, B. J.	2009	Lisdexanetamine for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder	Ann Pharmacother		3	4	-76	X	
Díaz Oñate, Unai, Fernández Fernández, Manuel A., Morillo Rojas, M., Dolores and Clement, Gema	2016	Eficacia de la lisdexanetamina en la mejora sintomática conductual y cognitiva del trastorno por déficit de atención/ hiperactividad: tratamiento monitorizado mediante el test AULIA. Nasplora de realidad virtual	Rev. neurol. (Ed. impr.)		6	19-			
Fridman, M., Hodgkins, P. S., Kable, J. S. and Erder, M. H.	2015	Predicted effect size of lisdexanetamine treatment of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in European adults: Estimates based on indirect analysis using a systematic review and meta-regression analysis	Eur Psychiatry		3	521			X
Gandia Benito, Rubén, Muñoz Fernando, Roca, Patricia, Ortiz Sanchez, Pedro and Abad Mas, Luis	2015	Cambio en la estrategia terapéutica ante una respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad	Rev. neuro. (Ed. impr.)		6	sup -			
Ginsberg, L., Katic, A., Adeyi, B., Dirks, B., Babcock, T., Lasser, R., Scheckner, B. and Adler, L. A.	2011	Long-term treatment outcomes with lisdexanetamine dimesylate for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder stratified by baseline severity	Curr Med Res Opin		2	109			
Hodgkins, P., Shaw, M., McCarthy, S. and Sallee, F. R.	2012	The pharmacology and clinical outcomes of amphetamines to treat ADHD: does composition matter?	CNS Drugs		2	245			X
Kaland, M. E. and Klein-Schwartz, W.	2015	Comparison of lisdexanetamine and dextroamphetamine exposures reported to U.S. poison centers	Clin Toxicol (Phila)		6	3 -68			X
Lasser, R., Dirks, B., Adeyi, B. and Babcock, T.	2010	Comparative efficacy and safety of lisdexanetamine, dimesylate and mixed amphetamine salts extended release in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder	Primary psychiatry		7	9	44-	X	
Madhoo, M., Keefe, R. S., Roth, R. M., Santamburio, A., Wu, J., Trivedi, M. H., Anderson, C. S. and Lasser, R.	2014	Lisdexanetamine dimesylate augmentation in adults with persistent executive dysfunction after partial or full remission of major depressive disorder	Neuropsychopharmacology		3	138			X

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Madhoo, M., Roth, R. M., et al.	2012	Lisdexamfetamine dimesylate augmentation effects on executive function in major depressive disorder based on depressive symptom levels	European neuropsychopharmacology	2	S2
Maneeton, N., Maneeton, B., Sutthajit, S., Reungyos, J., Sriruparant, M. and Martin, S. D.	2014	A systematic review of randomised controlled trials of lisdexamfetamine versus placebo in the treatment of adults with ADHD	European neuropsychopharmacology	2	S2
Martin, P. T., Corcoran, M., Zhang, P. and Katic, A.	2014	Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts on cognition throughout the day in adults with attention-deficit hyperactivity disorder	Clin Drug Investig	3	147
McIntyre, R. S., Alsuwaidan, M., et al.	2013	The effect of lisdexamfetamine dimesylate on body weight, metabolic parameters, and attention deficit hyperactivity disorder symptomatology in adults with bipolar I II disorder	Hum Psychopharmacol	2	-57
Moshader, A. D., Taylor, L., Mannheim, G., Orlendaik, L., Woodworth, T. S. and Toth, S.	2018	Incidence of Heart Failure and Cardiomyopathy Following Initiation of Medications for Attention-Hyperactivity Disorder: A Descriptive Study	J Clin Psychopharmacol	8	X
Najib, J.	2009	The efficacy and safety profile of lisdexamfetamine dimesylate, a prodrug of d-amphetamine, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults	Clin Ther	3	421
Van Ameringen, M., Patterson, et a.	2017	Clinical characteristics of an adult ADHD with comorbid anxiety disorder sample	ADHD attention deficit and hyperactivity disorders	1	505
Weyandt, L. L., Dirks, B., Deas, P., Adeyi, B. and Adler, L. A.	2017	Treatment With Lisdexamfetamine Dimesylate Improves Self- and Informant-Rated Executive Function Behaviors and Clinician- and Informant-Rated ADHD Symptoms in Adults: Data From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	Prim Care Companion CNS Discord	9	S4
Weisler, R. H. and Childress, A. C.	2011	Treating attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: focus on once-daily medications	J Atten Disord	1	14
Weyandt, L. L., Oster, D. R., Marraccini, M. E., Gudmundsdottir, B. G., Murro, B. A., Zavras, B. M. and Kurkar, B.	2014	Pharmacological interventions for adolescents and adults with ADHD: stimulant and nonstimulant medications and misuse of prescription stimulants	Psychol Res Behav Manag	2	120
Wu, E. Q., Hodgkins, P., Ben-Haimadi, R., Setayawan, J., Xie, J., Sikinca, V., Du, E. X., Yan, S. Y. and Eider, M. H.	2012	Cost effectiveness of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic literature review	CNS Drugs	7	581

CONFIDENCIAL  
Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

## **Anexo – Cópia da bula**

---

# **Venvanse®**

## **(dimesilato de lisdexanfetamina)**

**Shire Farmacêutica Brasil Ltda.**

**Frascos com 28 cápsulas duras**

**30 mg**

**50 mg**

**70 mg**

---

### **CONFIDENCIAL**

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

**- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO VENVANSE®**

dimesilato de lisdexanfetamina

**APRESENTAÇÕES**

VENVANSE cápsulas duras 30 mg, 50 mg e 70 mg; frascos com 28 cápsulas duras.

**USO ORAL****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS****COMPOSIÇÃO**

**VENVANSE 30 mg:** cada cápsula dura contém 30 mg de dimesilato de lisdexanfetamina equivalente a 17,34 mg de lisdexanfetamina base.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio. Cápsula: gelatina, dióxido de titânio, corantes vermelho de eritrosina dissódica (FD&C Red nº 3) e amarelo crepúsculo (FD&C Yellow nº 6).

**VENVANSE 50 mg:** cada cápsula dura contém 50 mg de dimesilato de lisdexanfetamina equivalente a 28,91 mg de lisdexanfetamina base.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio. Cápsula: gelatina, dióxido de titânio, corante azul brilhante (FD&C Blue nº 1).

**VENVANSE 70 mg:** cada cápsula dura contém 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina equivalente a 40,47 mg de lisdexanfetamina base.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica e estearato de magnésio. Cápsula: gelatina, dióxido de titânio, corante azul brilhante (FD&C Blue nº 1), vermelho de eritrosina dissódica (FD&C Red nº 3) e amarelo crepúsculo (FD&C Yellow nº 6).

As cápsulas duras de VENVANSE contém gelatina derivada de origem bovina e/ou porcina.

**- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE****1. INDICAÇÕES****1.1 Transtorno do Déficit de Atenção/ Hiperatividade (TDAH)**

VENVANSE é indicado para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção/ Hiperatividade (TDAH) em crianças com idade superior a 6 anos, adolescentes e adultos.

O diagnóstico de Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH; *DSM Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) implica na presença de sintomas de hiperatividade-impulsividade e/ou falta de atenção, que causam prejuízo da funcionalidade do indivíduo e estavam presentes antes dos 7 anos de idade. Os sintomas devem causar prejuízo clinicamente significativo da funcionalidade, como, por exemplo, na performance social, acadêmica e estar presentes em dois ou mais ambientes, como por exemplo, na escola e em casa. Os sintomas não devem ser atribuídos a outro transtorno mental.

Para o tipo desatento, pelo menos 6 dos seguintes sintomas devem persistir por pelo menos 6 meses: falta de atenção a detalhes/cometer erros por descuido, falta de atenção por tempo prolongado, não escutar quando lhe dirigem a palavra, não conseguir terminar as tarefas, ter dificuldade para organizar tarefas e atividades, evitar tarefas que exigem esforço mental constante, perder coisas, distrair-se facilmente, ser esquecido.

Para o tipo hiperativo-impulsivo, pelo menos 6 dos seguintes sintomas devem persistir por pelo menos 6 meses: agitar pés e mãos/remexer-se, não conseguir manter-se sentado, correr/escalar em situações inadequadas, ter dificuldade em atividades silenciosas, estar “a todo vapor”, falar em demasia, dar respostas precipitadas, não conseguir esperar a vez, interromper ou se intrometer em assuntos de outros.

O tipo combinado exige que ambos os critérios para desatenção e hiperatividade-impulsividade sejam preenchidos.

**Considerações especiais para o diagnóstico**

A etiologia específica deste transtorno é desconhecida e não há um teste diagnóstico isolado. O diagnóstico adequado exige o uso não apenas de avaliação clínica, mas também de avaliações psicológicas, educacionais e

sociais específicas. O aprendizado pode ou não estar prejudicado. O diagnóstico deve ser baseado na história e na avaliação completas do paciente e não unicamente na presença do número exigido de características do DSM.

#### Necessidade de programa de tratamento abrangente

VENVANSE é indicado como parte integrante de um programa total de tratamento do TDAH que pode incluir outras medidas (psicológicas, educacionais, sociais) para pacientes com este transtorno. O tratamento farmacológico pode não ser indicado para todos os pacientes com este transtorno. Os estimulantes não são destinados para uso em pacientes que exibem sintomas secundários a fatores ambientais e/ou outros transtornos psiquiátricos primários, incluindo psicose. A apropriada orientação e condução educacional/vocacional é essencial e a intervenção psicossocial é, em geral, útil. Quando medidas corretivas isoladas não são suficientes, a decisão de prescrever medicação estimulante dependerá da avaliação médica, da cronicidade e gravidade dos sintomas do paciente e do nível de prejuízo funcional.

#### Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) em adultos

VENVANSE é indicado para o tratamento de Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) em adultos.

#### RESULTADOS DE EFICÁCIA TDAH

A eficácia de VENVANSE no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH) foi inicialmente estabelecida com base em três estudos controlados em crianças de 6 a 12 anos de idade, um estudo controlado em adolescentes de 13 a 17 anos de idade, dois estudos controlados em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade, dois estudos controlados em adultos e dois estudos de manutenção (um em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos e um em adultos). Todos os pacientes que participaram desses estudos atendiam os critérios para TDAH do DSM (veja 1. Indicações):

Nos estudos clínicos, quando os pacientes fizeram uso de VENVANSE uma vez ao dia pela manhã, os efeitos foram observados a partir de 1,5 hora por até 13 horas em crianças e a partir de 2 horas por até 14 horas em adultos com TDAH.

#### Crianças com TDAH

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de grupo paralelo foi conduzido em crianças de 6 a 12 anos de idade (N=290), que atendiam os critérios do DSM para TDAH (tanto o tipo combinado como o tipo hiperativo-impulsivo). Os pacientes foram randomizados em grupos de tratamento de dose fixa e receberam doses finais de 30, 50 ou 70 mg de VENVANSE ou placebo, uma vez por dia pela manhã, durante quatro semanas. Todos os pacientes tratados com VENVANSE receberam uma dose inicial de 30 mg durante a primeira semana de tratamento. Os pacientes designados para os grupos de dose de 50 e 70 mg tiveram sua dose aumentada em 20 mg por semana, até atingirem a dose estabelecida. Melhorias significantes nos sintomas de TDAH, com base na avaliação do investigador de acordo com a escala de avaliação de TDAH (do inglês *Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Rating Scale – ADHD-RS*), foram observadas no ponto final para todas as doses de VENVANSE em comparação com os pacientes que receberam placebo. A média dos efeitos com todas as doses foi claramente similar, embora a dose maior (70 mg/dia) fosse numericamente superior a ambas as doses menores (30 e 50 mg/dia). Os efeitos foram mantidos ao longo do dia com base na avaliação dos pais (Escala de Conners de Avaliação dos Pais) pela manhã (aproximadamente 10h), à tarde (aproximadamente 14h) e início da noite (aproximadamente 18h).

Um estudo clínico análogo a sala de aula, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, cruzado foi conduzido em crianças de 6 a 12 anos de idade (N=52), que atendiam os critérios do DSM para TDAH (tanto do tipo combinado como do tipo hiperativo-impulsivo). Após um período aberto de 3 semanas de titulação da dose com sais mistos de anfetamina (sacarato de d-anfetamina, aspartato de anfetamina, sulfato de d-anfetamina, sulfato de anfetamina), os pacientes foram randomizados para continuar com a mesma dose de sais mistos de anfetamina (10, 20 ou 30 mg), VENVANSE (30, 50 ou 70 mg) ou placebo, uma vez por dia pela manhã, por uma semana, cada tratamento. Uma diferença significativa no comportamento do paciente foi observada entre os pacientes que receberam VENVANSE em comparação com os pacientes que receberam placebo, com base na média da avaliação do investigador para os escores de comportamento de Swanson, Kotkin, Agler, M.Flynn e Pelham (SKAMP) durante as 8 avaliações diárias realizadas: 1;2;3;4,5;6;8;10 e 12 horas após a dose. Foram

observadas diferenças significativas nas 7 avaliações, de 2 até 12 horas após a dose inicial, entre os pacientes que receberam VENVANSE e os que receberam placebo. O efeito do medicamento foi similar em todas as 7 avaliações.

Um segundo estudo clínico análogo ao de sala de aula, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, cruzado foi conduzido em crianças de 6 a 12 anos de idade (N=129) que atendiam os critérios do DSM para TDAH (tanto do tipo combinado como do tipo hiperativo-impulsivo). Após um período aberto de 4 semanas de titulação da dose com VENVANSE (30, 50 ou 70 mg) os pacientes foram randomizados para continuar com a mesma dose de VENVANSE ou placebo, uma vez por dia pela manhã, por uma semana, cada tratamento. Uma diferença significativa no comportamento do paciente foi observada entre os pacientes que receberam VENVANSE em comparação com os pacientes que receberam placebo, com base na média da avaliação do investigador para os escores de comportamento de SKAMP nas 7 avaliações realizadas: 1,5; 2,5; 5; 7,5; 10; 12 e 13 horas após a dose inicial. Foram observadas diferenças significativas nas 7 avaliações, de 1,5 até 13 horas após a dose inicial, entre os pacientes que receberam VENVANSE e os que receberam placebo.

#### **Adolescentes com TDAH**

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de grupo paralelo foi conduzido em adolescentes de 6 a 17 anos de idade (N=314), que atendiam os critérios do DSM para TDAH. Nesse estudo de 4 semanas, os pacientes foram randomizados em uma razão de 1:1:1:1 de dose matinal diária de VENVANSE (30, 50 ou 70 mg/dia) ou de placebo, através de titulação forçada e duplo-cega da dose (3 semanas), seguida por 1 semana de manutenção de dose. Todos os indivíduos recebendo VENVANSE iniciaram a primeira semana de tratamento com uma dose de 30 mg. Indivíduos dos grupos de dose de 50 ou 70 mg foram titulados com 20 mg por semana até que atingissem a dose desejada de 50 ou 70 mg. Melhoras significativas nos sintomas de TDAH foram observadas entre os pacientes que receberam VENVANSE em comparação com os pacientes que receberam placebo, com base na média da avaliação do investigador através dos escores da escala de avaliação de TDAH (ADHD-RS).

Dois estudos duplo-cegos, de grupos paralelos, ativo-controlado (OROS-MPH [cloridrato de metilfenidato]) foram conduzidos em adolescentes com 13 a 17 anos de idade com THDA. Ambos os estudos também incluíram um braço de referência com placebo. O estudo de otimização da dose de 8 semanas (SPD489-405) teve um período de otimização da dose de 5 semanas e um período de manutenção de dose de 3 semanas. Durante o período de otimização da dose, os indivíduos foram titulados uma vez por semana com base na resposta de TEAEs e clínica para uma dose ideal de 30, 50 ou 70 mg/dia (para indivíduos do SPD489) ou 18, 36, 54 ou 72 mg/dia (para indivíduos do OROS-MPH), a qual foi mantida ao longo do período de manutenção da dose de 3 semanas. A média das doses no desfecho foram 57,9 mg e 55,8 mg para SPD489 e OROS-MPH, respectivamente. Nesse estudo, nem SPD489 tampouco OROS-MPGH foi estatisticamente superior ao outro produto na Semana 8. O estudo de dose fixa de 6 semanas (SPD489-406) apresentou um período de titulação forçada da dose de 4 semanas e um período de manutenção da dose de 2 semanas. Nas doses mais elevadas de SPD489 (70 mg) e OROS-MPH (72 mg), o tratamento de SPD489 foi superior a OROS-MPH conforme mensurado pela análise de eficácia primária (alteração a partir do período basal na Semana 6 no escore Total de ADHD-RS) e a análise de eficácia secundária principal (na última visita do estudo no CGI-I – Clinical Global Impressions-Improvement Scale, subescala de melhora da escala de Impressão Clínica Global).

#### **Crianças e Adolescentes com TDAH**

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e por comparador ativo, de grupo paralelo e otimização de dose foi conduzido em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade (N=336), que atendiam os critérios do DSM para TDAH. Nesse estudo de 8 semanas os pacientes foram randomizados para tomar uma dose matinal diária de VENVANSE (30, 50 ou 70 mg/dia), cloridrato de metilfenidato (18, 36 ou 54 mg/dia) ou placebo (1:1:1). O estudo compreendeu 3 períodos, conforme segue: um período de screening e washout (superior a 42 dias), um período de 7 semanas de avaliação duplo-cega (comprendendo um período de 4 semanas de otimização de dose seguido por um período de 3 semanas de manutenção de dose), e um período de 1 semana de washout e acompanhamento. Durante o período de 4 semanas de otimização de dose os indivíduos foram titulados até atingir uma dose ótima, baseando-se em eventos adversos emergentes do tratamento e julgamento clínico.

VENVANSE demonstrou eficácia significativamente maior que o placebo. A média placebo-ajustada de redução a partir do basal do escore total da ADHD-RS foi de 18,6 ( $p<0,001$ ). Com relação aos resultados funcionais, 78,0% dos pacientes tomando VENVANSE mostraram melhora (“melhora muito significativa” ou “melhora significativa”) conforme comparado com 14% dos indivíduos em tratamento com placebo com base na CGI-I ( $p<0,001$ ). VENVANSE também demonstrou melhora significativa quando comparado ao placebo (VENVANSE: 9,4 e placebo: -1,1) com uma diferença média de 10,5 ( $p<0,001$ ) entre os dois grupos de tratamento ativo. O tratamento com cloridrato de metilfenidato foi superior ao placebo conforme mensurado pelo escore de ADHD-RS-IV Total, CGI-I e pelo Instrumento de Qualidade de Vida “Child Health and Illness Profile – Child Edition: Parent Report Form, Achievement Domain” (Perfil do Estado de Saúde da Criança – Edição Infantil: Formulário de País, Domínio Realização).

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por comparador ativo e otimização de dose foi conduzido em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos (N=267), que atendiam os critérios do DSM para TDAH e que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento com metilfenidato. Neste estudo de 9 semanas os pacientes foram distribuídos aleatoriamente (1:1) para uma dose diária pela manhã de VENVANSE (30, 50 ou 70 mg/dia) ou atomoxetina (administrado conforme o peso do paciente até 100 mg). O estudo compreendeu 3 períodos, conforme segue: um período de screening e washout (até 14 dias), um período de 9 semanas de avaliação duplo-cega (compreendendo um período de 4 semanas de otimização de dose seguido por um período de 5 semanas de manutenção de dose), e um período de 1 semana de washout e acompanhamento. Durante o período de 4 semanas de otimização de dose os indivíduos foram titulados até atingir uma dose ótima, baseando-se em eventos adversos emergentes do tratamento e julgamento clínico.

Os pacientes tratados com VENVANSE levaram menor tempo até a primeira resposta quando comparados aos pacientes tratados com atomoxetina ( $p=0,001$ , tempo médio 12,0 vs 21,0 dias, respectivamente), onde a primeira resposta foi definida como atingido o escore 1 (“melhora muito significativa”) ou 2 (“melhora significativa”) da escala CGI-I em qualquer uma das visitas durante o tratamento duplo-cego. Em todas as visitas, a proporção de respostas no grupo de tratamento com VENVANSE foi consistentemente maior comparado à proporção de respostas no grupo tratado com atomoxetina. A diferença variou de 16 a 24 pontos percentuais.

**Estudo de Manutenção da Eficácia – Estudo duplo-cego, placebo controlado, randomizado, de interrupção do tratamento,** foi conduzido em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos (N=276), que atendiam os critérios do DSM para TDAH. Um total de 276 pacientes foram incluídos no estudo, sendo que 236 estiveram envolvidos no estudo anterior SPD489-325 e 40 foram diretamente incluídos neste estudo. A fim de assegurar que a população adequada foi envolvida, os pacientes estiveram em tratamento aberto com VENVANSE durante um período mínimo de 26 semanas antes de serem avaliados para entrar no período de interrupção randomizada. Os pacientes elegíveis deveriam demonstrar resposta ao tratamento conforme definido pela subescala de gravidade da escala de Impressão Clínica Global (CGI-S – Clinical Global Impressions-Severity Scale)  $<3$  e um escore total  $\leq 22$  pela ADHD-RS. Os pacientes que mantiveram resposta ao tratamento aberto (N=157) foram randomizados para continuar com a mesma dose de VENVANSE (N=78) ou mudar para placebo (N=79) durante a fase duplo-cega. Os pacientes foram monitorados para ocorrência de recidiva (falha no tratamento) durante a fase duplo-cega de 6 semanas. A manutenção da eficácia foi demonstrada pela proporção significativamente menor de falhas no tratamento entre os pacientes tratados com VENVANSE (15,8%) comparada ao placebo (67,5%) ao término do período de interrupção randomizada. O momento final de avaliação foi definido como a última semana de tratamento pós-randomização, em que escores totais ADHD-RS e CGI-S válidos foram observados. A falha no tratamento foi definida como o aumento (piora)  $\geq 50\%$  no escore total da ADHD-RS, e um aumento  $\geq 2$  pontos nos escores da CGI-S, quando comparados aos escores de entrada na fase duplo-cega de interrupção randomizada. Para a maioria dos pacientes (70,3%) que tiveram recidiva, os sintomas de TDAH pioraram durante ou antes da semana 2 após a randomização.

#### Adultos com TDAH

Um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, de grupo paralelo foi conduzido em adultos (N=420) que atendiam os critérios do DSM para TDAH. Nesse estudo de 4 semanas os pacientes foram randomizados em grupos fixos de tratamento que receberiam doses finais de 30, 50 ou 70 mg de VENVANSE ou placebo. Todos os indivíduos recebendo VENVASE iniciaram a primeira semana de tratamento com uma dose de 30 mg. Indivíduos dos grupos de dose de 50 ou 70 mg foram titulados com 20 mg por semana até que atingissem a dose desejada de 50 ou 70 mg. Ao final do estudo, melhorias significativas nos sintomas de TDAH foram observadas entre os

pacientes que receberam VENVANSE em comparação a os pacientes que receberam placebo, com base na avaliação do investigador através dos escores da ADHD-RS.

O segundo estudo foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, cruzado, desenhado de forma análoga ao estudo de sala de aula de VENVANSE de forma a simular um ambiente de trabalho. O estudo foi conduzido em 142 adultos que atendiam os critérios do DSM para TDAH. Houveram 4 semanas de fase aberta para otimização da dose de VENVANSE (30, 50 ou 70 mg uma vez ao dia pela manhã). Os pacientes foram então randomizados para uma das duas sequências de tratamento: 1) 1 semana tomando VENVANSE (dose ótima) seguida pela outra semana tomando placebo; 2) placebo seguido de VENVANSE (dose ótima), uma semana cada. As avaliações de eficácia ocorreram ao final de cada semana, usando-se o escore de PERMP (*Permanent Product Measure of Performance*). O PERMP se trata de uma avaliação da atenção no TDAH através das tentativas de solução e a certos testes matemáticos. O tratamento com VENVANSE, comparado ao placebo, resultou em melhora na atenção estatisticamente significativa em todos os tempos pós-dose, conforme medido pela média dos escores totais de PERMP, tanto ao longo de um dia de avaliação como na medida final. As avaliações com PERMP foram realizadas na pré-dose (-0,5 horas) e nas horas 2, 4, 8, 10, 12 e 14 pós-dose.

**Estudo da Eficácia da Manutenção do Tratamento – Estudo duplo-cego, placebo controlado, randomizado, de retirada, conduzido em adultos com idade entre 18 e 55 anos (N=123) que atendiam os critérios do DSM para TDAH. Para o estudo, foi assegurado que todos os pacientes envolvidos vinham em tratamento com VENVANSE por no mínimo 6 semanas e demonstraram resposta ao tratamento, conforme definido pela CGI-S**

≤3 e um escore total <22 pela ADHD-RS para adultos. ADHD-RS para adultos é uma medida dos sintomas de TDAH. Os pacientes que mantinham a resposta ao tratamento na semana 3 da uma fase aberta do acompanhamento (N=116) eram elegíveis para iniciar o estudo duplo-cego, randomizado, com fase de retirada. Esses pacientes receberam a dose de entrada de VENVANSE (N=56) ou placebo (N=60). A manutenção da eficácia de VENVANSE foi demonstrada pela proporção significativamente menor de falhas de tratamento (<9%) comparada ao placebo (75%) nesse estudo duplo-cego, randomizado, com fase de retirada. Falha de tratamento foi definida como um aumento ≥50% no escore total da ADHD-RS para adultos e um aumento ≥2 pontos nos escores da CGI-S quando comparados aos escores de entrada no estudo.

### TCA em adultos

A eficácia de VENVANSE no tratamento de Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) foi demonstrada em dois estudos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, de grupos paralelos, controlados por placebo, com 12 semanas de duração em adultos com idades entre 18 e 55 anos (N=374 e N=350) com TCA moderado a severo. O diagnóstico de TCA foi confirmado através do uso dos critérios do DSM (apêndice B) para TCA. A severidade do TCA foi determinada baseada no sujeito relatar pelo menos 3 dias de compulsão por semana, por 2 semanas, antes da visita inicial e fazer uma pontuação igual ou superior a 4 na CGI-S no dia da visita inicial. Para ambos estudos um dia de compulsão foi definido como um dia com pelo menos 1 episódio compulsivo, conforme determinado pelos diários dos sujeitos e confirmado pelos médicos (veja 1. Indicações). Ambos os estudos de 12-semanas consistiram em um período de otimização de dose de 4 semanas e um período de manutenção de dose de 8 semanas. Durante o período de otimização de dose, os sujeitos iniciaram o tratamento com titulação de dose de 30 mg/dia e, a partir de uma semana de tratamento, foram titulados a 50 mg/dia. Adicionalmente, o aumento para dose de 70 mg/dia foi realizado conforme tolerabilidade apresentada e indicação clínica. Seguindo-se o período de otimização de dose, os sujeitos continuaram a receber a dose ótima durante o período de manutenção de dose.

O endpoint primário de eficácia para os dois estudos foi definido como a alteração do número de dias com episódios compulsivos por semana (da visita inicial até as semanas 11/12). O número inicial de dias com episódios referiu-se ao número informado na visita inicial a qual se referia aos 14 dias anteriores a essa mesma visita.

Os sujeitos de ambos os estudos que estavam tomando VENVANSE apresentaram redução estatisticamente significativa ( $p<0,0001$ ) no número de dias com episódios de compulsão nas semanas 11/12 quando comparados com o informado na visita inicial. Ainda, sujeitos tomando VENVANSE apresentaram melhorias nos principais endpoints secundários quando comparados a os sujeitos utilizando placebo, demonstrando uma proporção maior da taxa de sujeitos com melhora na CGI-I, uma maior proporção dos sujeitos que cessaram os episódios

compulsivos na semana 4 e maior redução na pontuação total da escala *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Modified for Binge Eating* (Y-BOCS-BE) em ambos os estudos.

**Manutenção do Estudo de Eficácia** – Foi conduzido um estudo com desenho duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, de retirada, para avaliar a manutenção da eficácia com base no tempo até a recidiva entre VENVANSE e placebo em adultos com idade entre 18 a 55 (N = 267) com TCA moderada a grave. Neste estudo de longo prazo, pacientes que tiverem apresentado resposta a VENVANSE na fase de tratamento aberto anterior de 12 semanas, foram randomizados para continuar com VENVANSE ou placebo por até 26 semanas de observação quanto à recidiva. A resposta na fase aberta foi definida como 1 ou menos dias de compulsão a cada semana por quatro semanas consecutivas antes da última visita ao final da fase aberta de 12 semanas e um escore de CGI-S de 2 ou menos no momento da visita. A recidiva durante a fase duplo-cega foi definida como a apresentação de 2 ou mais dias de compulsão em cada semana por duas semanas consecutivas (14 dias) antes de qualquer visita e apresentação de um aumento no escore de CGI-S de 2 ou mais pontos em comparação ao período basal de retirada randomizada. A manutenção da eficácia para pacientes que tiveram uma resposta inicial durante o período aberto e que, então, continuaram com VENVANSE durante a fase de retirada randomizada duplo-cega de 26 semanas foi demonstrada com VENVANSE sendo superior em relação ao placebo, conforme medição feita pelo tempo até a recidiva. Além disso, o grupo que continuou com VENVANSE apresentou uma proporção menor de recidiva (5/136, 3,7%) em relação ao grupo de placebo (42/131, 32,1%).

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Propriedades farmacodinâmicas

A lisdexanfetamina é um pró-fármaco da d-anfetamina. Após administração por via oral, a lisdexanfetamina é absorvida rapidamente a partir do trato gastrointestinal e hidrolizada primariamente nas células do sangue à d-anfetamina, a qual é responsável pela atividade do fármaco. As anfetaminas são aminas simpatomiméticas não-catecolaminas com atividade estimulante do sistema nervoso central.

O modo de ação terapêutica da anfetamina no TDAH não é plenamente conhecido. Acredita-se que as anfetaminas bloqueiem a recaptação de norepinefrina e dopamina no neurônio pré-sináptico e aumentem a liberação destas monoaminas para o espaço extraneuronal. O fármaco-mãe, lisdexanfetamina, não se liga aos sítios responsáveis pela recaptação da norepinefrina e dopamina *in vitro*.

### Propriedades farmacocinéticas

Estudos de farmacocinética da d-anfetamina após a administração oral de lisdexanfetamina foram realizados em pacientes pediátricos saudáveis (idade de 6 a 12 anos) e adultos com TDAH.

### Absorção

Após administração oral, o dimesilato de lisdexanfetamina é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, devido a suas propriedades físico-químicas. Ademais, um estudo *in vitro* sugere que a absorção seja mediada pelo transportador de alta capacidade PEPT1.

Em 18 pacientes pediátricos (idade de 6 a 12 anos) com TDAH, o  $T_{\text{máx}}$  de d-anfetamina foi aproximadamente 3,5 horas após a administração oral de dose única de 30, 50 ou 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina, após jejum noturno de 8 horas. O  $T_{\text{máx}}$  da lisdexanfetamina foi de aproximadamente 1 hora. A farmacocinética linear da d-anfetamina, após a administração oral de dose única de dimesilato de lisdexanfetamina, foi estabelecida no intervalo de dose de 30 a 70 mg em crianças de 6 a 12 anos de idade e no intervalo de dose de 50 a 250 mg em adultos. Os parâmetros farmacocinéticos da d-anfetamina após a administração da lisdexanfetamina em adultos demonstraram baixa variação inter-individual (<25%) e intra-individual (<8%).

Os alimentos (refeições ricas em gordura ou aimentos pastosos, como iogurte) ou suco de laranja não afetam a área sob a curva (ASC) e a  $C_{\text{máx}}$  da d-anfetamina em adultos saudáveis após administração oral de dose única de 70 mg de VENVANSE cápsulas, porém prolongam o  $T_{\text{máx}}$  em aproximadamente 1 hora nesta faixa etária (de 3,8 h em jejum para 4,7 h após uma refeição rica em gordura ou 4,2 h após ingestão de aimentos pastosos, como iogurte). Após 8 horas de jejum, as ASCs para a d-anfetamina, após a administração oral de dimesilato de lisdexanfetamina em solução e na forma de cápsulas intactas, foram equivalentes.

Os valores de ASC e  $C_{\text{máx}}$  normalizados para peso/dose foram 22% e 12% menores, respectivamente, em mulheres adultas do que em homens no dia 7 sequencial a 7 dias de administração de 70 mg/dia de

lisdexanfetamina. Os valores de ASC e  $C_{\max}$  normalizados para peso/dose foram iguais em meninas e meninos após dose única de 30 - 70 mg.

### Distribuição

Não ocorre acúmulo de d-anfetamina no estado estacionário (*steady state*) em pacientes adultos e não há acúmulo de dimesilato de lisdexanfetamina após dose única diária por 7 dias consecutivos.

### Metabolismo

A lisdexanfetamina é convertida em d-anfetamina e L-lisina, provavelmente por metabolismo de primeira passagem intestinal ou hepática. As células vermelhas do sangue têm alta capacidade de metabolizar a lisdexanfetamina, conforme demonstram dados *in vitro*, em que hidrólise substancial ocorre mesmo em baixos níveis de hematócrito. A lisdexanfetamina não é metabolizada pelas isoenzimas do citocromo P450.

A anfetamina é oxidada na posição 4 do anel benzeníco para formar a 4-hidroxianfetamina, ou nos lados  $\alpha$  ou  $\beta$  da cadeia de carbono para formar a alfa-hidroxi-anfetamina ou norefedrina, respectivamente. A norefedrina e a 4-hidroxianfetamina são ambas ativas e cada uma é sequencialmente oxidada para formar a 4-hidroxi-norefedrina. A alfa-hidroxi-anfetamina sofre desaminação para formar fenilacetona, a qual, por fim, forma ácido benzóico e seus glucoronídeos e glicina conjugada com ácido hipúrico. Embora as enzimas envolvidas no metabolismo da anfetamina não foram claramente elucidadas, sabe-se que a CYP2D6 está envolvida com a formação da 4-hidroxi-anfetamina.

### Excreção

Após a administração oral de uma dose de 70 mg de dimesilato de lisdexanfetamina marcado radioativamente, em 6 indivíduos saudáveis, aproximadamente 96% da radioatividade da dose oral foi recuperada na urina e apenas 0,3% foi recuperada nas fezes durante um período de 120 horas. Da radioatividade recuperada na urina, 42% estava relacionada à anfetamina, 25% ao ácido hipúrico e 2% à lisdexanfetamina intacta. As concentrações plasmáticas de lisdexanfetamina não convertida são baixas e transitórias, tornando-se, em geral, não quantificáveis em 8 horas após a administração. A meia-vida de eliminação plasmática da lisdexanfetamina foi, em média, menos de uma hora em estudos de dimesilato de lisdexanfetamina em voluntários.

### Populações especiais

- **Idade:** A farmacocinética da d-anfetamina, conforme avaliada pelo *clearance*, é similar em pacientes pediátricos (de 6 a 12 anos) e adolescentes (de 13 a 17 anos) com TDAH, e voluntários adultos saudáveis após a correção do peso corporal.

Em um estudo com 44 indivíduos com 55 anos ou mais, o *clearance* da anfetamina foi de aproximadamente 0,7 L/h/kg para pacientes entre 55 e 74 anos e 0,55 L/h/kg para pacientes  $\geq 75$  anos. Esses valores são ligeiramente menores do que os encontrados em indivíduos adultos jovens (aproximadamente 1 L/h/kg para indivíduos com idade entre 18 e 45 anos).

- **Gênero:** A exposição sistêmica à d-anfetamina é similar para homens e mulheres recebendo a mesma dose em mg/kg.
- **Raça:** Não foram conduzidos estudos formais de farmacocinética considerando a raça do indivíduo.
- **Insuficiência renal:**

Em um estudo farmacocinético de lisdexanfetamina em indivíduos com função renal normal e comprometida, o *clearance* da d-anfetamina foi reduzido de 0,7 L/h/kg nos indivíduos normais para 0,4 L/h/kg nos indivíduos com insuficiência renal grave (GFR 15 até  $<30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (veja 5. Advertências e Precauções).

### Toxicidade não clínica

- **Gravidez**

O dimesilato de lisdexanfetamina aparentemente não possui efeitos no desenvolvimento ou mortalidade embrionofetal quando administrado oralmente a ratos e coelhos prenhes durante o período de organogênese, em doses maiores que 40 mg/kg/dia e 120 mg/kg/dia, respectivamente. Essas doses são aproximadamente 2,7 e 16 vezes superiores às doses administradas a crianças, e 5,5 e 33 vezes em adultos, respectivamente, considerando a dose máxima de 70 mg/dia e a superfície corporal em mg/m<sup>2</sup>.

Vários estudos em roedores indicam que a exposição à anfetamina (dextro- ou dextro,levo-) antes ou logo após o nascimento, em doses similares àquelas usadas clinicamente, pode resultar em alterações neuroquímicas ou de comportamento a longo prazo. Os efeitos comportamentais relatados incluem déficits de aprendizado e de memória, atividade locomotora alterada e mudanças na função sexual. Estudos similares não foram conduzidos com VENVANSE.

#### **Carcinogênese/Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade**

Estudos de carcinogenicidade do dimesilato de lisdexanfetamina não foram realizados. Nenhuma evidência de carcinogenicidade foi encontrada em estudos nos quais a d- e a l-anfetamina (proporção de enantiômeros de 1:1) foram administradas a camundongos e ratos na dieta, por 2 anos, em doses de até 30 mg/kg/dia em camundongos machos, 19 mg/kg/dia em camundongos fêmeas e 5 mg/kg/dia em ratos machos e fêmeas.

O dimesilato de lisdexanfetamina não foi clastogênico no teste de micronúcleos de medula óssea de camundongo *in vivo* e foi negativo quando testado em *E. coli* e *S. typhimurium*, componentes do teste de Ames e no teste em linfoma de camundongo L5178Y/TK<sup>+</sup> *in vitro*.

A anfetamina (proporção de enantiômeros dextro- e levo- de 3:1) não afetou adversamente a fertilidade ou o desenvolvimento embrionário inicial no rato em doses de até 20 mg/kg/dia.

#### **Dados não-clínicos de abuso**

Estudos não-clínicos de susceptibilidade ao abuso indicam que a lisdexanfetamina pode causar efeitos subjetivos em ratos e macacos, que são similares aos do estimulante d-anfetamina, mas de aparecimento tardio e transitórios, enquanto os efeitos de recompensa, como demonstrado em estudos de auto-administração, são menores que os do metilfenidato ou cocaína.

#### **CONTRAINDICAÇÕES**

VENVANSE é contraindicado em pacientes com:

Arterioesclerose a vançada;

Doença cardiovascular sintomática;

Hipertensão moderada a grave;

Hipertireoidismo;

Hipersensibilidade conhecida ou reação de idiossincrasia a aminas simpatomiméticas;

Glaucoma;

Estados de agitação;

Pacientes com histórico de abuso de drogas;

Durante ou dentro do prazo de 14 dias após a administração de inibidores da monoamina oxidase (podem ocorrer crises hipertensivas) (veja 6. Interações medicamentosas).

#### **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Eventos Cardiovasculares Graves**

- Morte súbita e anormalidades estruturais cardíacas pré-existentes ou outros problemas cardíacos graves**

Crianças e adolescentes: morte súbita, associada ao tratamento com estimulantes do sistema nervoso central em doses usuais, foi relatada em crianças e adolescentes, incluindo aqueles com anormalidades estruturais cardíacas ou outros problemas graves do coração. Embora alguns problemas cardíacos graves isolados levem consigo um risco aumentado de morte súbita, produtos estimulantes em geral não devem ser usados em crianças ou adolescentes com anormalidades cardíacas estruturais graves conhecidas, cardiomiopatia, anormalidades graves do ritmo cardíaco ou outros problemas cardíacos graves que possam aumentar a sua vulnerabilidade para os efeitos simpatomiméticos de fármacos estimulantes.

Adultos: morte súbita, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio foram reportados em adultos que faziam uso de medicamentos estimulantes na dose usual de TDAH. Embora o papel dos estimulantes nesses casos também não seja conhecido, adultos têm uma probabilidade maior do que crianças de apresentar sérias anormalidades cardíacas estruturais, cardiomiopatias, sérias anormalidades de ritmo cardíaco, problemas na artéria coronária ou outros sérios problemas cardiológicos. Adultos com anormalidades cardíacas, em geral, também não devem fazer uso de medicamentos estimulantes.

### Hipertensão e outras condições cardiovasculares

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. Embora não seja esperado que as alterações médias isoladas tenham consequências a curto prazo, todos os pacientes devem ser monitorados quanto a alterações maiores na frequência cardíaca e na pressão arterial. 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 ventricular.

**Avaliação do estado cardiovascular em pacientes em tratamento com medicamentos estimulantes** Todos os pacientes que estão sendo cogitados para o tratamento com medicamentos estimulantes devem ter histórico e exame físico criteriosos (incluindo avaliação de história familiar de morte súbita ou arritmias ventriculares), para avaliar a presença de doença cardíaca e devem ser submetidas a avaliação cardiológica adicional se os achados sugerirem tal doença (como por exemplo, eletrocardiograma e ecocardiograma). Os pacientes que desenvolvem sintomas tais como dor torácica a exercício, sícope não explicada ou outros sintomas sugestivos de doença cardíaca durante o tratamento com estimulante devem ser submetidos a avaliação cardíaca imediata.

### Eventos adversos psiquiátricos

- **Psicose pré-existente**

A administração de estimulantes pode exacerbar sintomas de distúrbio do comportamento e transtorno de pensamento em pacientes com transtorno psicótico pré-existente.

### Doença bipolar

Cuidado particular deve ser observado ao usar estimulantes para tratar TDAH em pacientes com transtorno bipolar com órbido, devido à preocupação com a possível indução de episódio misto/maníaco em tais pacientes. Antes de iniciar o tratamento com estimulantes, os pacientes com sintomas de depressão comórbida devem ser selecionados de forma adequada para determinar se estão sob risco de transtorno bipolar. Tal seleção deve incluir histórico psiquiátrico detalhado, incluindo história familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão.

### Aparecimento de sintomas psicóticos ou maníacos novos

Sintomas psicóticos ou maníacos emergentes do tratamento, como a lucinações, pensamento delirante ou mania em crianças e adolescentes, sem história anterior de doença psicótica ou mania, podem ser causados por estimulantes em doses usuais. Se tais sintomas ocorrerem, deve-se considerar o papel do estimulante como possível causa e a descontinuação do tratamento pode ser apropriada.

### Agressão

Comportamento agressivo ou hostilidade são frequentemente observados, em geral, em crianças e adolescentes com TDAH e têm sido relatados em estudos clínicos e pela experiência pós-comercialização de alguns medicamentos indicados para o tratamento de TDAH. Estimulantes podem causar comportamento agressivo ou hostilidade. Pacientes iniciando o tratamento de TDAH devem ser monitorados quanto ao aparecimento ou agravamento de comportamento agressivo ou hostilidade.

### Convulsões

Há alguma evidência clínica que os estimulantes podem diminuir ou limitar convulsivo em pacientes com história prévia de convulsões, em pacientes com anormalidade no eletroencéfalograma (EEG), mas sem convulsões prévias e, muito raramente, em pacientes sem história de convulsões e sem evidência prévia de anormalidade no EEG. O medicamento deve ser descontinuado na presença de convulsões.

### Interrupção do crescimento

Estimulantes do sistema nervoso central têm sido associados a perda de peso e redução da taxa de crescimento em pacientes pediátricos (veja 9. Reações adversas).

Acompanhe de perto o crescimento (peso e altura) de pacientes pediátricos tratados com estimulantes do SNC, incluindo VENVANSE. Pacientes que não estão crescendo ou ganhando peso conforme o esperado podem precisar ter seu tratamento interrompido.

### **Prescrição e dispensação**

A menor quantidade possível de anfetamina deve ser prescrita ou dispensada por vez, a fim de minimizar a possibilidade de dose excessiva. VENVANSE deve ser usado com cautela em pacientes que usam outros fármacos simpatomiméticos.

### **Uso em idosos**

VENVANSE não foi estudado na em pacientes idosos (pacientes com mais de 55 anos).

### **Uso em crianças Crianças com TDAH**

Não foi estabelecida a segurança e eficácia em pacientes pediátricos (menores de 6 anos de idade) com TDAH.

### **Crianças e Adolescentes com TCA**

Segurança e eficácia de VENVANSE não foram estabelecidas em pacientes menores de 18 anos de idade com TCA. Não foram conduzidos estudos clínicos com VENVANSE em pacientes nesta faixa etária com TCA.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Os pacientes precisam verificar como o VENVANSE irá afeta-los, antes de iniciar uma atividade como dirigir ou operar máquinas, pois o VENVANSE pode prejudicar a habilidade de realizar essas atividades (veja 9. Reações Adversas).

### **Gravidez**

Não são conhecidos os efeitos de VENVANSE no trabalho de parto e parto em humanos.

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. VENVANSE somente deve ser usado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o feto.

### **Categoria C de risco na gravidez**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### **Amamentação**

As anfetaminas são excretadas no leite humano. VENVANSE somente deve ser usado durante a amamentação se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o bebê.

### **Efeitos teratogênicos**

Bebês nascidos de mães dependentes de anfetaminas têm risco aumentado de parto prematuro e peso baixo ao nascer. Estes bebês também podem experimentar sintomas de abstinência demonstrados por disforia, incluindo agitação e lassitude significante.

### **Insuficiência Renal**

Devido ao clearance reduzido em pacientes com insuficiência renal grave (GFR 15 até <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), a dose máxima não deve exceder 50 mg/dia. Uma maior redução na dose deve ser considerada em pacientes submetidos à diálise (veja 3. Características Farmacológicas).

A lisdexanfetamina e a dextroanfetamina não são dialisáveis.

### **Abuso e dependência**

As anfetaminas têm sido alvo de extenso uso abusivo. O abuso pode levar à tolerância e dependência psicológica com diferentes graus de comportamento anormal. Os sintomas de abuso de anfetaminas podem incluir dermatoses, insônia, irritabilidade, hiperatividade, habilidade emocional e psicose. Foram relatados sintomas de abstinência como fadiga e

depressão.

Em um estudo de potencial de abuso, quando doses orais equivalentes de 100 mg de dimesilato de lisdexanfetamina e 40 mg de sulfato de dexanfetamina de liberação imediata foram administrados em indivíduos com história de abuso de drogas, 100 mg de dimesilato de lisdexanfetamina produziram respostas subjetivas em uma escala de “Efeitos de Satisfação da Drogas” (desfecho primário), que foram significantemente menores que 40 mg de dexanfetamina de liberação imediata. Entretanto, a administração oral de 150 mg de dimesilato de lisdexanfetamina produziu aumentos nas respostas subjetivas positivas nesta escala que não eram estatisticamente distintos das respostas subjetivas positivas produzidas por 40 mg de dexanfetamina oral de liberação imediata e por 200 mg de dietilpropiona (C-IV). A administração intravenosa de 50 mg de dimesilato de lisdexanfetamina em indivíduos com história de abuso de drogas produziu respostas subjetivas positivas em escala de mensuração de “Satisfação da Drogas”, “Eufória”, “Efeitos da anfetamina” e “Efeitos da benzedrina”, que foram maiores que para o placebo, mas menores que aquelas produzidas por dose equivalente (20 mg) de dexanfetamina intravenosa.

**Este medicamento pode causar doping.**

#### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS Inibição e indução enzimática *in vitro* e *in vivo***

O dimesilato de lisdexanfetamina não demonstrou inibição *in vitro* das principais isoformas da CYP450 humana (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, e CYP3A4) em suspensões microsomais hepáticas humanas, nem indução da CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4/5 em cultura de hepatócitos frescos humanos. O dimesilato de lisdexanfetamina não é um substrato *in vitro* da P-gp em células MDCKII, nem inibidor de P-gp em células Caco-2, portanto é pouco provável que haja interações com fármacos transportados pela bomba P-gp. Um estudo *in vivo* humano do dimesilato de lisdexanfetamina não resultou em nenhum efeito clinicamente significativo na farmacocinética de fármacos metabolizados pela CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 ou CYP3A.

#### **Agentes cujos níveis sanguíneos podem ser impactados por VENVANSE**

Guanfacina de liberação prolongada: em um estudo de interação medicamentosa, a administração concomitante de guanfacina de liberação prolongada (4 mg) em conjunto com VENVANSE (50 mg) causou aumento de 19% na concentração máxima da guanfacina no plasma, enquanto que a exposição (ASC) foi aumentada em 7%. Não se espera que tais interações consideradas menores sejam clinicamente significativas. Neste estudo, não foi observado nenhum efeito na exposição à d-anfetamina a pós a coadministração de guanfacina de liberação prolongada e VENVANSE.

Venlafaxina de liberação prolongada: em um estudo de interação medicamentosa, 225 mg de venlafaxina de liberação prolongada, um substrato da enzima CYP2D6, foram administrados concomitantemente com VENVANSE 70 mg. Essa combinação reduziu em 9% a  $C_{\text{máx}}$  e em 17% a ASC do metabólito ativo primário o-desmetilvenlafaxina e gerou um aumento de 10% na  $C_{\text{máx}}$  e 13% na ASC de venlafaxina. Não se espera que essas pequenas variações sejam clinicamente significativas. Neste estudo, nenhum efeito foi observado sobre a exposição à d-anfetamina após a coadministração de venlafaxina de liberação prolongada e VENVANSE. VENVANSE (d-anfetamina) pode ser um inibidor fraco de CYP2D6. A lisdexanfetamina não possui efeito na ASC e na  $C_{\text{máx}}$  do composto venlafaxina ou do metabólito o-desmetilvenlafaxina.

#### **Agentes e condições que alteram o pH da urina e impactam a excreção urinária e meia-vida de anfetaminas**

Ácido ascórbico e outros agentes e condições que acidificam a urina aumentam a excreção urinária e reduzem a meia-vida de anfetaminas. Bicarbonato de sódio e outros agentes e condições que alcalinizam a urina reduzem a excreção urinária e aumentam a meia-vida de anfetaminas.

#### **Inibidores da monoamina oxidase**

Não administre VENVANSE concomitantemente com inibidores da monoamina oxidase ou dentro do intervalo de 14 dias após descontinuação do tratamento com iMAO. Desfechos graves, incluindo morte, podem ocorrer. (veja 4. Contraindicações)

#### **Fármacos serotoninérgicos**

A síndrome serotoninérgica ocorreu raramente com o uso de anfetaminas, como VENVANSE, quando administradas em associação com fármacos serotoninérgicos, incluindo Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN). A síndrome também foi relatada em overdose de anfetaminas, incluindo VENVANSE (veja 10. Superdosagem).

#### **Interações com exames laboratoriais**

As anfetaminas podem causar elevação significativa dos níveis plasmáticos de corticosteroides. Este aumento é máximo no período noturno. A anfetamina pode interferir com as determinações de esteroide na urina.

#### **Interações com alimentos**

VENVANSE pode ser tomado com ou sem alimentos.

### **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

VENVANSE deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz. O prazo de validade de VENVANSE cápsulas é de 24 meses após a data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade:** vide em balagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

As cápsulas de VENVANSE são de cores diferentes de acordo com a concentração do princípio ativo:

**VENVANSE 30 mg:** corpo branco e tampa laranja, com as inscrições "S489" e "30 mg" em tinta preta;

**VENVANSE 50 mg:** corpo branco e tampa azul, com as inscrições "S489" e "50 mg" em tinta preta;

**VENVANSE 70 mg:** corpo azul e tampa laranja, com as inscrições "S489" e "70 mg" em tinta preta.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **2. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **2.1 Método de Administração**

VENVANSE deve ser tomado pela manhã. A ingestão à tarde ou à noite deve ser evitada devido ao potencial para insônia.

VENVANSE pode ser tomado com ou sem alimentos.

As cápsulas de VENVANSE devem ser tomadas inteiras ou podem ser abertas e todo o seu conteúdo dissolvido em alimentos pastosos, como iogurte ou em um copo com água ou suco de laranja. Se o conteúdo da cápsula contiver qualquer pó compactado, uma colher poderá ser usada para dissolvê-lo no alimento pastoso ou líquido. O conteúdo deve ser misturado até que esteja totalmente dispersado. O paciente deve ingerir todo o conteúdo imediatamente; a mistura não deve ser guardada. O princípio ativo se dissolve completamente quando dispersado, no entanto, uma camada fina de excipientes pode permanecer no copo ou no frasco após a mistura ter sido consumida. O paciente não deve tomar uma quantidade inferior ao conteúdo de uma cápsula por dia e o conteúdo das cápsulas não deve ser dividido.

### **Tratamento do TDAH**

VENVANSE não foi estudado em crianças com idade inferior a 6 anos e em adultos com idade superior a 55 anos. A dose deve ser individualizada de acordo com a necessidade terapêutica e a resposta do paciente. VENVANSE deve ser administrado na menor dose eficaz.

Para todos os pacientes que estão iniciando o tratamento pela primeira vez ou substituindo a medicação em uso, a dose recomendada é de 30 mg, uma vez por dia pela manhã. Se, a critério médico, a dose for aumentada acima de 30 mg/dia, a dose diária deve ser ajustada em aumentos de 20 mg em intervalos aproximados de uma semana. A dose máxima recomendada é de 70 mg/dia. Doses de VENVANSE acima de 70 mg/dia não foram estudadas. Em pacientes com insuficiência renal grave (GFR 15 até <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), a dose máxima não deve exceder 50 mg/dia. Uma maior redução na dose deve ser considerada em pacientes submetidos à diálise (veja 3. Características farmacológicas).

### **Manutenção / Tratamento de longa duração do TDAH**

Em geral, é consenso que o tratamento farmacológico para TDAH pode ser necessário por períodos prolongados. O benefício da manutenção da terapia com VENVANSE, nas doses de 30, 50 e 70 mg, para crianças e adolescentes (6 a 17 anos) e adultos (18 a 55 anos), foi demonstrado em estudos de retirada, placebo-controlado e

randomizado. Os pacientes desse estudo utilizaram a mesma dose que haviam utilizado para confirmar a resposta ao tratamento na fase aberta desse estudo (veja 2. Resultados de eficácia).

O médico que optar pelo uso de VENVANSE por períodos prolongados deve reavaliar periodicamente a utilidade do medicamento em longo prazo para o paciente individual.

#### Tratamento do TCA em adultos

A dose de titulação inicial é de 30 mg/dia a ser ajustada em incrementos de 20 mg em intervalos aproximados de 1 semana até atingir a dose recomendada de 50 mg/dia ou de 70 mg/dia. A titulação da dose até a obtenção da dose ótima deve ser guiada pelos resultados clínicos, não ultrapassando uma dose máxima de 70 mg/dia.

#### REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas observadas no tratamento com VENVANSE refletem principalmente os efeitos colaterais comumente associados ao uso de anfetaminas. As tabelas abaixo apresentam todas as reações adversas com base em todas as informações de segurança disponíveis.

##### Categorias de incidência:

Muito comum: ≥10%; Comum: ≥1% e <10%; Incomum: ≥0,1% e <1%; Raro: ≥0,01% e <0,1%; Muito raro: <0,01%. Incidência não conhecida: não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis (derivados de relatos espontâneos pós-comercialização).

As taxas de incidência foram calculadas a partir dos estudos de fase 2-4, duplo-cegos, controlados por placebo, a grupos de THDA: Crianças (n=428), Adolescentes (n=714) e Adultos (n=497).

#### Distúrbios do Sistema Imunológico

	TDAH			TCA
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Reação anafilática	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida
Hipersensibilidade	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum

#### Distúrbios de Nutrição e Metabolismo

	TDAH			TCA
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Diminuição do apetite	Muito comum	Muito comum	Muito comum	Muito comum

#### Transtornos Psiquiátricos

	TDAH			TCA
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Insônia	Muito comum	Muito comum	Muito comum	Muito comum
Agitação	Muito comum	Muito comum	Muito comum	Incomum
Ansiedade	Comum	Comum	Incomum	Comum
Logorreia	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
Diminuição da libido	Comum	Incidência não conhecida	Não aplicável	Incomum
Depressão	Incomum	Comum	Incomum	Incomum
Tique	Incomum	Incomum	Comum	Incomum
Labilidade emocional	Comum	Incomum	Comum	Comum
Disforia	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
Euforia	Incomum	Incomum	Incidência não conhecida	Incomum
Hiperatividade psicomotora	Comum	Incomum	Incomum	Incomum

**VENVANSE (dimesilato de lisdexanfetamina)**

Bruxismo	Comum	Incomum	Incomum	Comum
Dermatilomania	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
Episódios psicóticos	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida
Mania	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
Alucinação	Incidência não conhecida	Incomum	Incomum	Incidência não conhecida
Agressão	Incidência não conhecida	Incomum	Comum	Incidência não conhecida

**Distúrbios do Sistema Nervoso**

	TDAH			TCA
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Dor de cabeça	Muito comum	Muito comum	Muito comum	Muito comum
Tontura	Comum	Comum	Comum	Comum
Inquietação	Comum	Comum	Incomum	Comum
Tremor	Comum	Comum	Incomum	Comum
Sonolência	Incomum	Comum	Comum	Incomum
Convulsão	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida
Discinesia	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
Disgeusia	Incomum	Incomum	Incomum	Comum

**Distúrbios Visuais**

	TDAH			TCA
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Visão turva	Incomum	Incidência não conhecida	Incomum	Incomum
Midriase	Incidência não conhecida	Incomum	Incomum	Incidência não conhecida
Diplopia	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida

**Distúrbios Cardíacos**

	TDAH			TCA
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Taquicardia	Comum	Comum	Comum	Comum
Palpitação	Comum	Comum	Incomum	Comum
Cardiomiotropia	Incidência não conhecida	Incomum	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida

**Distúrbios Vasculares**

	TDAH			TCA
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Fenômeno de Raynaud	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incomum	Incomum

**Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais**

	TDAH			TCA
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Dispneia	Comum	Comum	Incomum	Incomum

**Distúrbios Gastrointestinais**

	TDAH			TCA
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Boca seca	Muito comum	Comum	Comum	Muito comum
Diarreia	Comum	Comum	Comum	Comum
Constipação	Comum	Incomum	Comum	Comum
Dor abdominal superior	Comum	Comum	Muito comum	Comum
Náusea	Comum	Comum	Comum	Comum
Vômito	Incomum	Comum	Comum	Comum

**Distúrbios Hepatobiliares**

	TDAH			TCA
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Hepatite eosinofílica	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida

**Distúrbios da Pele e Tecidos Subcutâneos**

	TDAH			TCA
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Hiperidrose	Comum	Incomum	Incomum	Comum
Urticária	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum
Erupção cutânea	Incomum	Incomum	Comum	Comum
Angioedema	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida
Síndrom de Stevens-Johnson	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida	Incidência não conhecida

**Distúrbios Gerais e Condições do Local da Administração**

	TDAH			TCA
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Dor no peito	Comum	Incomum	Incomum	Incomum
Irritabilidade	Comum	Comum	Comum	Comum
Fadiga	Comum	Comum	Comum	Comum
Sentir-se tremulo	Comum	Comum	Incomum	Comum
Pirexia	Incomum	Comum	Comum	Incomum

**Investigações**

	TDAH			TCA
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Aumento da pressão arterial	Comum	Incomum	Incomum	Comum
Redução de peso	Comum	Muito comum	Muito comum	Comum

**Distúrbios do Sistema Reprodutor e da Mama**

	TDAH			TCA
Reação adversa	Adultos	Adolescentes	Crianças	Adultos
Disfunção erétil	Comum	Incomum	Não aplicável	Comum

**Supressão do crescimento em pacientes pediátricos com TDAH****Peso**

Alterações no peso, em comparação ao placebo, foram avaliadas em estudos de 4 semanas em crianças (6 a 12 anos) e adolescentes (13 a 17 anos). Doses maiores foram associadas à perda de peso maior. Em crianças, a média da perda de peso em relação à linha de base foi -0,39 kg, -0,84 kg e -1,12 kg respectivamente, para

pacientes recebendo 30, 50 e 70 mg de VENVANSE em comparação com 0,46 kg de ganho de peso para pacientes recebendo placebo. Em adolescentes, a média da perda de peso do início ao final do estudo foi de -1,24 kg, -1,94 kg e -2,16 kg, respectivamente, para pacientes recebendo 30, 50 e 70 mg de VENVANSE, comparado ao ganho de 0,90 kg nos pacientes recebendo placebo.

O monitoramento cuidadoso de crianças e adolescentes, que receberam VENVANSE por 12 meses, sugere que a medicação consistente (isto é, tratados 7 dias por semana durante o ano todo) resulta em uma redução do crescimento, determinada pelo peso corporal. Em crianças, as médias dos percentis de peso na linha de base (N=271) e em 12 meses (N=146) foram 60,9 e 47,2, respectivamente. A mudança média normalizada para idade e gênero em relação à linha de base, em percentil, foi de -13,4 durante um ano. Em adolescentes, as médias dos percentis do peso na linha de base (N=265) e em 12 meses (N=156) foram 66,0 e 61,5, respectivamente. A mudança média normalizada para idade e gênero em relação à linha de base, em percentil, foi de -6,5 durante um ano (veja **5. Advertências e precauções**).

Em crianças e adolescentes (6-17 anos) que receberam VENVANSE durante dois anos, o monitoramento meticuloso do peso sugeriu que o medicamento consistente (isto é, tratamento para 7 dias por semana durante dois anos) resultou em um atraso do crescimento conforme medido pelo peso corporal. Em crianças e adolescentes, as médias dos percentis de peso e desvio padrão (DP) no período basal ( $n=314$ ) e 24 meses (semana 104,  $n=189$ ) foram de 65,4 (DP 27,11) e de 48,2 (DP 29,94), respectivamente. A variação média normalizada por idade e sexo a partir do período basal em percentil durante 2 anos foi -16,9 (DP 17,33).

### Crescimento a longo prazo

Dados controlados de peso e altura com o uso prolongado de VENVANSE não estão disponíveis.

Em um estudo de longo prazo, o acompanhamento cuidadoso do peso e da altura de crianças com idade entre 7 e 10 anos, que foram randomizadas para grupos de tratamento com metilfenidato ou sem medicação por 14 meses, assim como em subgrupos naturalistas de crianças tratadas recentemente com metilfenidato e não tratadas com medicamento por 36 meses (até a idade de 10 a 13 anos) (total de todos os subgrupos N=370), sugere que crianças medicadas consistentemente (isto é, recebendo tratamento 7 dias por semana durante o ano todo) têm um redução temporária da taxa de crescimento (em média, um total de 2 cm a menos na altura e 2,7 kg a menos no peso em 3 anos), sem evidência de recuo do crescimento durante este período de desenvolvimento.

### Alterações de peso em adultos com TCA

Nos dois estudos fase 3 controlados em adultos após o tratamento com 50 mg e 70 mg de VENVANSE, a média da perda de peso após 12 semanas foi 5,8 quilogramas para pacientes que receberam VENVANSE (IMC médio basal 33,8 kg/m<sup>2</sup>, peso médio basal de 94,5 kg), em comparação com uma alteração média de peso de 0,0 quilograma para pacientes que receberam placebo (IMC médio basal 33,2 kg/m<sup>2</sup>, peso médio basal de 92,9 kg); nenhum participante da pesquisa em tratamento ativo deslocou-se para a uma categoria de IMC de abaixo do peso (menos que 18,5 kg/m<sup>2</sup>). Os dados de peso de estudos controlados de longo prazo (maior que 12 semanas) com VENVANSE não estão disponíveis.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

### SUPERDOSE

A resposta individual do paciente às anfetaminas varia amplamente. Sintomas de intoxicação podem ocorrer de forma idiossincrásica em doses baixas.

### Sintomas

As manifestações de superdose aguda das anfetaminas incluem inquietação, tremor, hiperreflexia, respiração acelerada, confusão, agressividade, alucinações, estado de pânico, hiperpirexia e rabdomiólise. Fadiga e depressão geralmente seguem-se à estimulação do sistema nervoso central. Efeitos cardiovasculares incluem arritmias, hipertensão ou hipotensão e colapso circulatório. Os sintomas gastrointestinais incluem náusea, vômito, diarreia e cólicas abdominais. Em geral, a intoxicação fatal é precedida por convulsões e coma.

### Tratamento

Consultar um Centro de Intoxicação para orientação atualizada e a conselhamento. A conduta na intoxicação aguda por anfetamina é basicamente sintomática e inclui lavagem gástrica, administração de carvão ativado, administração de um catártico e sedação. A experiência com hemodiálise ou diálise peritoneal é insuficiente para permitir qualquer recomendação nesse sentido. A acidificação da urina aumenta a excreção da anfetamina, mas acredita-se que aumente o risco de insuficiência renal aguda se mioglobinúria estiver presente. Se a hipertensão aguda grave complicar a superdose de anfetamina, sugere-se a administração intravenosa de fentolamina. Entretanto, uma queda gradual da pressão arterial geralmente ocorrerá quando for atingida sedação suficiente. A clorpromazina antagoniza os efeitos de estimulação central das anfetaminas e pode ser usada para tratar a intoxicação por anfetamina.

O tempo de ação prolongado de VENVANSE deve ser considerado ao se tratar pacientes com superdose. A

lisdexanfetamina e a d-anfetamina não são dialisáveis.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **III – DIZERES LEGAIS**

MS 1.6979.0004

Farmacêutico Responsável: Jônia Gurgel Moraes – CRF-SP 10.616

#### **Importado por:**

Shire Farmacêutica Brasil Ltda.

Av. das Nações Unidas, 14.171 - 5º andar

São Paulo – SP – CEP: 04794-000

CNPJ: 07.898.671/0001-60

SAC 0800-773-8880

#### **Fabricado por:**

Patheon Pharmaceuticals Inc.

Cincinnati, Ohio, Estados Unidos da América

#### **Embalado por:**

Sharp Corporation

Allentown, Pensilvânia, Estados Unidos da América ou

Patheon Pharmaceuticals Inc.

Cincinnati, Ohio, Estados Unidos da América

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

#### **Atenção: Pode Causar Dependência Física ou Psíquica**



Dados da submissão eletrônica				Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas	
		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulas - RDC 60/12	NA	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulas - RDC 60/12	NA	- Identificação do medicamento	VPS	30 mg 50 mg 70 mg	
22/11/2019	3226634/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulas - RDC 60/12	NA	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulas - RDC 60/12	NA	- Dizeres legais	VPS	30 mg 50 mg 70 mg	
22/01/2019	0063946/19-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulas - RDC 60/12	17/12/2014	1145858/14-5	1449 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	12/11/2018	- Indicações - Resultados de Eficácia - Advertências - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas	VPS	30 mg 50 mg 70 mg	
12/04/2018	0285928/18-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulas - RDC 60/12	12/04/2018	0285928/18-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulas - RDC 60/12	12/04/2018	- Identificação do medicamento - Advertências e Precauções - Cuidados de armazenamento do medicamento - Dizeres legais	VPS	30 mg 50 mg 70 mg	
23/02/2018	0142212/18-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulas - RDC 60/12	23/02/2018	0142212/18-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulas - RDC 60/12	23/02/2018	- Identificação do medicamento	VPS	30 mg 50 mg 70 mg	
09/08/2016	2163840/16-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulas - RDC 60/12	09/08/2016	2163840/16-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulas - RDC 60/12	09/08/2016	- VPS - Reações adversas - Dizeres legais	VPS	30 mg 50 mg 70 mg	
16/03/2016	1361842/16-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulas - RDC 60/12	16/03/2016	1361842/16-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulas - RDC 60/12	16/03/2016	- VPS - Reações adversas - Dizeres legais	VPS	30 mg 50 mg 70 mg	
16/03/2016	1361842/16-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulas - RDC 60/12	14/12/2015	1085293/15-0	10278 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bulas	03/03/2016	- Identificação do medicamento - Resultados de eficácia - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Reações adversas - Dizeres legais	VPS	30 mg 50 mg 70 mg	

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/05/2015	0458612/15-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulá - RDC 60/12	25/05/2015	0458612/15-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulá - RDC 60/12	25/05/2015	VPS - Interações medicamentosas	VPS	30 mg 50 mg 70 mg
19/09/2014	0780327/14-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulá - RDC 60/12	19/09/2014	0780327/14-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulá - RDC 60/12	19/09/2014	VPS - Reações adversas	VPS	30 mg 50 mg 70 mg
21/08/2014	0690827/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulá - RDC 60/12	21/08/2014	0690827/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulá - RDC 60/12	21/08/2014	VPS - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Precauções e advertências - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS	30 mg 50 mg 70 mg
02/05/2013	0343076/13-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão inicial de Texto de Bulá - RDC 60/12	02/05/2013	0343076/13-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão inicial de Texto de Bulá - RDC 60/12	02/05/2013	N/A	VPS	30 mg 50 mg 70 mg