



CÂMARA DOS DEPUTADOS  
Primeira-Secretaria

Ofício 1ªSec/RI/E/nº 852

Brasília, 21 de junho de 2022.

A Sua Excelência o Senhor  
**MARCELO QUEIROGA**  
Ministro de Estado da Saúde

Assunto: **Requerimento de Informação**

Senhor Ministro,

Nos termos do art. 50, § 2º, da Constituição Federal, encaminho a Vossa Excelência cópia(s) do(s) seguinte(s) Requerimento(s) de Informação:

PROPOSIÇÃO	AUTOR
Requerimento de Informação nº 396/2022	Deputado Ricardo Silva
Requerimento de Informação nº 402/2022	Comissão de Defesa dos Direitos das Pessoas com Deficiência
Requerimento de Informação nº 407/2022	Deputado Geninho Zuliani
Requerimento de Informação nº 410/2022	Deputado Alexandre Padilha
Requerimento de Informação nº 413/2022	Deputado Geninho Zuliani

Por oportuno, solicito, na eventualidade de a informação requerida ser de natureza sigilosa, seja enviada também cópia da decisão de classificação proferida pela autoridade competente, ou termo equivalente, contendo todos os elementos elencados no art. 28 da Lei nº 12.527/2011 (Lei de Acesso à Informação), ou, caso se trate de outras hipóteses legais de sigilo, seja mencionado expressamente o dispositivo legal que fundamenta o sigilo. Em qualquer caso, solicito ainda que os documentos sigilosos estejam acondicionados em invólucro lacrado e rubricado, com indicação ostensiva do grau ou espécie de sigilo.

Atenciosamente,

**Deputado LUCIANO BIVAR**  
Primeiro-Secretário

**- NOTA: os Requerimentos de Informação, quando de autorias diferentes, devem ser respondidos separadamente.**

/DFO





Ministério da Saúde  
Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares

DESPACHO

ASPAR/MS

Brasília, 27 de julho de 2022.

Ao Gabinete do Ministro

1. Trata-se de **Requerimento de Informação nº 402/2022**, de autoria da Comissão de Defesa dos Direitos das Pessoas Com Deficiência da Câmara dos Deputados, por meio do qual requisita ao Senhor Ministro de Estado da Saúde, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga, informações **sobre o uso do medicamento METILFENIDATO para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) no SUS**.
2. Em observância ao **Ofício nº 852/2022** (0027819039), proveniente da Primeira Secretaria da Câmara dos Deputados, encaminhamos o Despacho COGAD/SCTIE (0028276326), elaborado pela **Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE/MS**, acompanhado dos anexos: Nota Técnica 247 (0028202825); Relatório de Recomendação nº 601/2021 (0028141611); Ata 95ª Reunião Ordinária da Conitec (0028141675); Portaria SCTIE/MS nº 9/2021 (0028141721); Relatório de Recomendação nº 610/2021 (0028141833); Ata 97ª Reunião Ordinária da Conitec (0028141963); e Portaria SCTIE/MS nº 20/2021 (0028142029).
3. Ressalto que, as informações do referido requerimento, estão sendo remetidas a Primeira Secretaria da Câmara dos Deputados de forma tempestiva, em cumprimento ao prazo determinado pelo § 2º art. 50 da Constituição Federal.
4. Desse modo, no âmbito do Ministério da Saúde, essas foram as informações exaradas pelo corpo técnico sobre o assunto.

**PAULO TIAGO ALMEIDA MIRANDA**

Chefe da Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Tiago Almeida Miranda**, **Chefe da Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares**, em 29/07/2022, às 10:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0028313761** e o código CRC **DA3C30D9**.

---

**Referência:** Processo nº 25000.081413/2022-21

SEI nº 0028313761



Ministério da Saúde  
Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares

OFÍCIO Nº 2217/2022/ASPAR/MS

Brasília, 27 de julho de 2022.

**A Sua Excelência o Senhor  
LUCIANO CALDAS BIVAR  
Deputado Federal  
Primeiro-Secretário da Mesa Diretora  
Câmara dos Deputados  
Edifício Principal, sala 27  
70160-900 Brasília - DF**

**Referência:** Requerimento de Informação 402/2022.

**Assunto:** Requer informações ao Ministério da Saúde quanto ao uso do medicamento METILFENIDATO para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) no SUS.

Senhor Primeiro-Secretário,

Em resposta ao **Ofício 1ªSec/RI/E/nº 852/2022**, referente ao Requerimento de Informação nº 402/2022, de autoria da Comissão de Defesa dos Direitos das Pessoas Com Deficiência da Câmara dos Deputados, que requisita informações sobre o uso do medicamento METILFENIDATO para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) no SUS, apresento o Ofício nº 2217/2022/ASPAR/MS, com os esclarecimentos pertinentes.

Atenciosamente,

**MARCELO ANTÔNIO CARTAXO QUEIROGA LOPES**  
Ministro de Estado da Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes, Ministro de Estado da Saúde**, em 29/07/2022, às 15:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).







A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0028319171** e o código CRC **222541AA**.

---

**Referência:** Processo nº 25000.081413/2022-21

SEI nº 0028319171

Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares - ASPAR  
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900  
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde  
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde  
Gabinete  
Coordenação de Gestão Técnica e Administrativa

## DESPACHO

SCTIE/COGAD/SCTIE/GAB/SCTIE/MS

Brasília, 25 de julho de 2022.

**URGENTE**

Referência Sei: 0028202825.

Proveniência: Câmara dos Deputados - Comissão de Defesa dos Direitos das Pessoas com Deficiência - Gabinete do Deputado Professor Joziel.

**Assunto: Requerimento de Informação nº 402/2022, de autoria da Comissão de Defesa dos Direitos das Pessoas Com Deficiência da Câmara dos Deputados - solicita informações sobre o uso do medicamento METILFENIDATO para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) no SUS.**

Ciente do teor da Nota Técnica nº 247/2022-CITEC/DGITS/SCTIE/MS (0028202825), elaborada no âmbito do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), que trata de manifestação acerca do Requerimento de Informação nº 402/2022, de autoria da Comissão de Defesa dos Direitos das Pessoas Com Deficiência da Câmara dos Deputados - solicita informações sobre o uso do medicamento METILFENIDATO para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) no SUS.

Restitua-se à Assessoria Parlamentar (ASPAR), para análise e providências pertinentes.

SANDRA DE CASTRO BARROS

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



Documento assinado eletronicamente por **Sandra de Castro Barros, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**, em 26/07/2022, às 22:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0028276326** e o código CRC **978CB403**.





Ministério da Saúde  
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde  
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde  
Coordenação de Incorporação de Tecnologias

NOTA TÉCNICA Nº 247/2022-CITEC/DGITS/SCTIE/MS

**ASSUNTO:** *Requerimento de Informação nº 402/2022* – Solicita informações acerca do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH).

**INTERESSADO:** Câmara dos Deputados - Comissão de Defesa dos Direitos das Pessoas com Deficiência – Gabinete do Deputado Professor Joziel.

**NUP:** 25000.081413/2022-21.

## I. OBJETIVO

Esta Nota Técnica tem por objetivo apresentar informações acerca das avaliações de tecnologias em saúde para tratamento do TDAH.

## II. DOS FATOS

Trata-se do Requerimento de Informação nº 402/2022 ([0027403127](#)), de 08/06/2022, que solicita:

*"1) O Ministério da Saúde negou a introdução de psicoestimulantes para tratamento do TDAH no Setor Público, em 2021. Quais são os estudos científicos que levaram a essa decisão?"*

*2) Dos estudos científicos analisados havia alguma previsão do risco de pacientes com TDAH, sem tratamento medicamentoso? Caso afirmativo foram consideradas os problemas físicos como enxaquecas, risco de crises epiléticas, obesidades, transtorno de sono. Entre outros problemas como agressividade, comorbidades e ansiedades?"*

*3) Quais os estudos analisaram as consequências de não tratar os pacientes com TDAH teriam como consequências risco de suicídio, depressão, risco de gravidez precoce e aborto, desemprego, divórcio entre outros problemas de comportamento?"*

*4) Há algum estudo científico que verifique que a introdução de psicoestimulantes no rol de medicações utilizadas pelo SUS fará importante diferença para o presente e futuro da população infante juvenil e adulta brasileira, além de evitar grandes prejuízos á saúde, educação e finanças públicas?."*

O assunto foi encaminhado ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), tendo em vista sua competência em atuar como Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (SE/Conitec)<sup>[1]</sup>.

Conforme estabelece o art. 19-Q, da Lei nº 8.080/1990<sup>[2]</sup>, a Conitec tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

## III. DA ANÁLISE

### III.1. Do questionamento 1

#### III.1.1. Dos estudos avaliados no uso dos medicamentos metilfenidato

## **(MPH) e dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) para crianças e adolescentes com TDAH**

Conforme Relatório de Recomendação nº 601/2021<sup>[3]</sup> ([0028141611](#)), os membros da Conitec presentes na 95ª Reunião Ordinária<sup>[4]</sup> ([0028141675](#)), no dia 04 de março de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do MPH e da LDX para o tratamento de TDAH em crianças e adolescentes. Pontuou-se que "entre outros fatores, que, as evidências que sustentam a eficácia e a segurança para TDAH são frágeis dada sua baixa/muito baixa qualidade, bem como o elevado aporte de recursos financeiros apontados na Análise de Impacto Orçamentário (AIO).".

O documento foi encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS), que o ratificou e publicou a Portaria SCTIE/MS nº 9<sup>[5]</sup> ([0028141721](#)), de 18 de março de 2021, tomando pública "a decisão de não incorporar a lisdexanfetamina e metilfenidato para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes entre 6-17 anos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS".

A demanda foi protocolada pela SCTIE/MS em decorrência do processo de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de TDAH. A população-alvo foi definida como pacientes pediátricos (6-17 anos completos) diagnosticados com TDAH para avaliação dos desfechos melhora clínica; melhora do desempenho escolar; menor uso de drogas; melhor relacionamento pessoal; funcionalidade; e qualidade de vida. Os comparadores elencados foram placebo (PLA), e outras apresentações de MPH ou LDX.

Foram considerados como desfechos primários de eficácia e efetividade a melhora clínica; melhora do desempenho escolar ou ocupacional; melhor relacionamento pessoal; funcionalidade; qualidade de vida; e eventos adversos. As características das escalas de avaliação dos desfechos clínicos utilizados nos estudos estão listadas no material suplementar 2 do Relatório de Recomendação nº 601/2021 (fls. 121-122 - [0028141611](#))<sup>[3]</sup>.

A tabela abaixo indica os estudos incluídos na revisão sistemática e seus respectivos desfechos primários avaliados:

<b>Estudo</b>	<b>Título</b>	<b>Desfechos Primários</b>
Biederman <i>et al.</i> , 2003	Efficacy and safety of Ritalin LA, a new, once daily, extended-release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder	sintomatologia geral avaliada por professores (escala CADS-T) e eventos adversos
Findling <i>et al.</i> , 2006	Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin® and once-daily Equasym™ XL with placebo in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder	mudança no componente da escala de Iowa Conners' de desatenção e hiperatividade avaliados por pais e professores, melhora clínica e de gravidade da sintomatologia (escala CGI para investigadores e PGA para pais)
Findling <i>et al.</i> , 2008	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of methylphenidate transdermal system in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder	sintomatologia avaliada pelo investigador, professores e pelos pais (escala ADHD-RS-IV), melhora clínica (escala CGI) e eventos adversos
Rapport <i>et al.</i> , 1994	Attention deficit disorder and methylphenidate: Normalization rates, clinical effectiveness, and response prediction in 76 children	atenção das crianças, performance acadêmica em atividades escolares compatíveis com a idade e comportamento em ambientes regulares de sala de aula
Schulz <i>et al.</i> , 2010	A double-blind, randomized, placebo/active controlled crossover evaluation of the efficacy and safety of Ritalin® la in children with	comportamento geral, comportamento infantil prolongado e performance acadêmica (teste de

ZU10	attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting	matemática e jogos de nomes) (escala SKAMP) e eventos adversos
Simonoff <i>et al.</i> , 2013	Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability	déficit de atenção e sintomatologia (escala <i>Index of the Conners Rating Scale</i> - versão curta, e CGI)
Tucha <i>et al.</i> , 2006	Effects of methylphenidate on multiple components of attention in children with attention deficit hyperactivity disorder	tempo de reação, incluindo medidas de alerta, vigilância, atenção dividida, flexibilidade e aspectos da atenção seletiva, como atenção concentrada, inibição e integração de informações sensoriais.
Wilens <i>et al.</i> , 2006	Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder	melhora clínica (escala CGI), percepção de eficácia do tratamento (escala <i>Global Assessment of Effectiveness</i> ), sintomatologia (escalas de Conners' e ADHD-RS-IV) comportamentos conflituosos (escala CCI), eventos adversos
Wolraich <i>et al.</i> , 2001	Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attentiondeficit/hyperactivity disorder	sintomas de TDAH pelas escalas IOWA Conners, Conners Parent Rating Scale (versão curta), Parent Stress Index (versão curta); Escala Visual Analógica para brincadeiras sociais; melhora clínica pela escala CGI e Satisfação dos Pais com o tratamento; eventos adversos.
Pelham <i>et al.</i> , 2001	Once-a-Day Concerta Methylphenidate Versus Three-Times-Daily Methylphenidate in Laboratory and Natural Settings	sintomatologia avaliada pelos pais e professores (escala IOWA Conners) e pelo investigador (escala SKAMP), eventos adversos
Steele <i>et al.</i> , 2007	A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder	gravidade dos sintomas (escala SNAPIV)
Biederman <i>et al.</i> , 2007	Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attentiondeficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study	sintomatologia avaliada por professores e pais (escala CADS) e melhora clínica (escala CGI)
Findling <i>et al.</i> , 2011	Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attentiondeficit/hyperactivity disorder	sintomatologia, melhora clínica (escala CGI) e qualidade de vida pelo instrumento YQOL
Coghill <i>et al.</i> , 2013	European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder	sintomatologia da doença (escala ADHD-RS-IV), melhora clínica (escala CGI) e eventos adversos
Wigal <i>et al.</i> , 2009	A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder	avaliação comportamental em ambiente escolar e performance acadêmica e de interações sociais (subescala SKAMP-D e teste PERMP), eventos adversos

Newcorn et al., 2017	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexamfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	mudanças na sintomatologia (escala ADHD-RS-IV), melhora clínica (escala CGI), eventos adversos
----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------

### III.1.2. Dos estudos avaliados no uso do medicamento dimesilato de lisdexanfetamina para tratamento de adultos com TDAH

Conforme Relatório de Recomendação nº 610/2021<sup>[6]</sup> (0028141833), os membros da Comissão presentes na 97ª Reunião Ordinária<sup>[7]</sup> (0028141963), ocorrida nos dias 05 e 06 de maio de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento TDAH em pacientes adultos. Considerou-se "o número pequeno de participantes da maioria dos estudos primários, o curto tempo de acompanhamento (máximo 20 semanas), o grau de confiança das evidências (avaliado como baixo e muito baixo) e o elevado impacto orçamentário para a tomada de decisão."

O documento foi encaminhado ao Secretário da SCTIE/MS, que o ratificou e publicou a Portaria SCTIE/MS nº 20<sup>[8]</sup> (0028142029), de 28 de maio de 2021, tornando pública "a decisão de não incorporar o dimesilato de lisdexanfetamina para indivíduos adultos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS."

O Relatório descreve a análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Takeda Pharma Ltda., empresa que protocolou a demanda junto à Conitec, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário, bem como relata uma nova busca na literatura por artigos científicos com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. Os desfechos investigados foram a melhora clínica (redução de 30% ou mais na gravidade dos sintomas pelas escalas de avaliação), adesão ao tratamento e eventos adversos (proporção de pacientes por evento ou interrupção de tratamento por evento) em comparação ao grupo PLA ou outra terapia ativa. Foram incluídos estudos com intervenções ativas associadas ao uso de psicoterapias ou outras abordagens não farmacológicas, desde que presentes nos braços do comparador.

A revisão sistemática com metanálise 'Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults'<sup>[9]</sup>, de Castells et al. (2018), verificou que maioria dos estudos clínicos disponíveis em literatura científica têm um número pequeno de participantes de pesquisa e o período de acompanhamento da maior parte dos estudos é de cerca de cinco semanas. Considerando que 1) o TDAH é um distúrbio crônico, e o tratamento farmacológico geralmente é administrado durante longos períodos; 2) a gravidade tende a diminuir com a idade; e 3) alguns estudos sugerem que a eficácia dos medicamentos usados para tratar o TDAH tendem a diminuir progressivamente ao longo tempo, a possibilidade de que a eficácia do dimesilato de lisdexanfetamina em adultos com TDAH seja menor após o tratamento a longo prazo não pode ser descartada e deve ser estudada por meio de ensaios clínicos com um longo período de acompanhamento. Ainda, independentemente do avaliador (médico ou participante), não foi observada uma melhora na retenção do tratamento com o do dimesilato de lisdexanfetamina<sup>[6]</sup>.

A revisão sistemática de Cortese 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'<sup>[10]</sup> - concluiu que a tecnologia é menos eficaz e menos bem tolerada em adultos do que em crianças e adolescentes. Em uma metanálise em rede para o desfecho "abandono por eventos adversos em adultos" os autores concluíram que a tolerabilidade das anfetaminas é menor do que PLA<sup>[6]</sup>.

### **III.2. Questionamentos 2 e 3 – Dos estudos que avaliaram eventuais problemas físicos e sociais em pacientes sem intervenção medicamentosa**

A pergunta de pesquisa avaliada pela Conitec no uso de MPH e LDX para crianças e adolescentes com TDAH foi 'qual a eficácia e a segurança do MPH e da LDX no tratamento de TDAH?'. Na análise da LDX para adultos, as evidências buscaram responder a pergunta 'Dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) é efetivo e seguro para o tratamento de adultos com TDAH?'. Assim, a busca de estudos foi realizada com base em pacientes diagnosticados com a condição e em tratamento com a intervenção medicamentosa alvo.

### **III.3. Questionamento 4 – Dos estudos que avaliam os benefícios do fornecimento de medicamentos psicoestimulantes no SUS**

No que concerne aos estudos que compõem o corpo de evidência que subsidiou a recomendação da Conitec pela não incorporação do MPH e LDX para crianças e adolescentes e da LDX para tratamento de adultos com TDAH, cabe informar:

- no Relatório de Recomendação nº 601/2021<sup>[3]</sup> foram incluídos 17 ensaios clínicos randomizados que avaliaram MPH e LDX para o tratamento de pacientes pediátricos a partir de 6 anos com TDAH. O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado como alto e houve heterogeneidade clínica entre os participantes. De acordo com os resultados, com uma baixa qualidade da evidência *“os medicamentos resultam em melhora clínica estatisticamente significativa em relação ao placebo. Entretanto, quando comparados entre si, não foram evidenciadas diferenças entre eles”*. No que diz respeito a eventos adversos gerais, com certeza muito baixa da evidência, *“observou-se que a LDX resultou em maior risco para eventos adversos quando comparada ao placebo e ao MPH de liberação imediata. Para as outras comparações, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes”*;
- no relatório de Relatório de Recomendação nº 610/2021<sup>[6]</sup> foi incluída uma revisão sistemática com alta qualidade metodológica e muito baixa e baixa qualidade da evidência para os desfechos avaliados, cujo relato demonstrou que *“os resultados encontrados mostram que o dimesilato de lisdexanfetamina é mais eficaz do que o placebo para o tratamento de curto prazo de TDAH”*. No entanto, *“a maioria dos estudos tem um número pequeno de participantes e o período de acompanhamento da maior parte é curto. Diante disso, a possibilidade de que a eficácia do dimesilato de lisdexanfetamina em adultos com TDAH seja menor após o tratamento a longo prazo não pode ser descartada e deve ser estudada por meio de ensaios clínicos com um longo período de acompanhamento”*. A conclusão desta revisão sistemática foi de que *“o dimesilato de lisdexanfetamina não melhora a retenção no tratamento”*. Outra revisão sistemática referenciada<sup>[10]</sup> neste relatório corroborou com a conclusão de que *“a tecnologia é menos eficaz e menos bem tolerada em adultos do que em crianças e adolescentes”*.

## **IV. DA DISPONIBILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES NA INTERNET**

As demandas, as consultas públicas e deliberações de matérias submetidas à apreciação da Conitec, bem como os relatórios técnicos e as decisões sobre incorporação de tecnologias ao SUS, podem ser acompanhados por meio de acesso ao endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

## **V. CONCLUSÕES**

Com base no apresentado nos itens anteriores, conclui-se que foram trazidas informações sobre os processos de avaliação dos medicamentos LDX e MPH para tratamento do TDAH. É possível acessar a íntegra dos relatórios no endereço eletrônico <http://conitec.gov.br>

CLEMENTINA CORAH LUCAS PRADO  
Diretora Substituta  
DGITS/SCTIE/MS



[1] Conforme dispõe o parágrafo único do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017 a SE/Conitec é exercida pelo DGITS/SCTIE/MS.

[2] [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l8080.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm)

[3] [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210319\\_Relatorio\\_601\\_metilfenidato\\_lisdexanfetamina\\_TDAH.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210319_Relatorio_601_metilfenidato_lisdexanfetamina_TDAH.pdf)

[4] [http://conitec.gov.br/images/Reuniao\\_Conitec/2021/20210505\\_ata\\_95\\_conitec.pdf](http://conitec.gov.br/images/Reuniao_Conitec/2021/20210505_ata_95_conitec.pdf)

[5] [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2021/20210319\\_Portaria\\_09.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2021/20210319_Portaria_09.pdf)

[6] [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602\\_Relatorio\\_610\\_Lisdexanfetamina\\_TDAH\\_P\\_20.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_610_Lisdexanfetamina_TDAH_P_20.pdf)

[7] [http://conitec.gov.br/images/Reuniao\\_Conitec/2021/20210614\\_ata\\_97\\_Conitec.pdf](http://conitec.gov.br/images/Reuniao_Conitec/2021/20210614_ata_97_Conitec.pdf)

[8] [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2021/20210602\\_Portaria\\_20.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2021/20210602_Portaria_20.pdf)

[9] Castells, X., Blanco-Silvente, L. & Cunill, R. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. Cochrane database Syst. Rev. 8, CD007813 (2018).

[10] Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A.J., Carucci, S., et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet Psychiatry 5, 727–738 (2018).



Documento assinado eletronicamente por **Clementina Corah Lucas Prado, Diretor(a) do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde substituto(a)**, em 22/07/2022, às 18:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0028202825** e o código CRC **935457D5**.

Referência: Processo nº 25000.081413/2022-21

SEI nº 0028202825

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC  
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900  
Site - [saude.gov.br](http://saude.gov.br)

# Relatório de **recomendação**

Nº 601  
MARÇO/2021

M E D I C A M E N T O

## **Metilfenidato e lisdexanfetamina para indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade**

Brasília – DF  
2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

***Elaboração do Relatório***

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

***Elaboração dos estudos***

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde – Hospital Alemã Oswaldo Cruz (UATS/HAOC)

Jessica Yumi Matuoka (UATS/HAOC)

Haliton Alves de Oliveira Júnior (UATS/HAOC)

Patrícia do Carmo Silva Parreira (UATS/HAOC)

***Monitoramento do Horizonte Tecnológico***

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

***Revisão***

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

***Supervisão***

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

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

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

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

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

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

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

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

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

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

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro 1** - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

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

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

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



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos. ....	26
Figura 2. Escores na escala de lowa Conners' para desatenção e hiperatividade avaliada por professores e pais no início do estudo e nas semanas 1 a 3 (fonte: Findling et al., 2006). ....	35
Figura 3. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos pelo RISK OF BIAS 2.0. ....	46
Figura 4. Rede de comparações para o desfecho de melhora clínica. ....	47
Figura 5. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de melhora clínica. ....	47
Figura 6. Rede de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais. ....	49
Figura 7. Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de eventos adversos gerais. ....	50

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA DIFERENTES APRESENTAÇÕES DE METILFENIDATO. ....	19
Quadro 2. Apresentação de preços disponíveis para lisfexanfetamina. ....	21
Quadro 3. Eixos norteadores para a elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com acrônimo PICO. ....	22
Quadro 4. Estratégias de busca por base de dados. ....	22
Quadro 5. Lista de estudos incluídos na revisão Sistemática. ....	26
Quadro 6. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho de melhora clínica. ....	48
Quadro 7. Avaliação da inconsistência entre análises diretas e indiretas por comparação para o desfecho de melhora clínica. ....	48
Quadro 8. Resultados de efeito de tratamento para todos os pares de comparações para o desfecho de eventos adversos gerais. ....	50
Quadro 9. Avaliação da inconsistência entre análises diretas e indiretas por comparação para o desfecho de eventos adversos gerais. ....	51
Quadro 10. Elementos da avaliação econômica. ....	53
Quadro 11. PARÂMETROS UTILIZADOS PARA AVALIAÇÃO ECONÔMICA: CUSTOS DOS TRATAMENTOS. ....	55
Quadro 12. Estimativa da população Elegível para o caso base. ....	57
Quadro 13. CENÁRIOS CONSIDERADOS No caso base da ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO. ....	58
Quadro 14. Estimativa da população de 6 - 17 anos com tdah no brasil de 2021 a 2025. ....	59
Quadro 15. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO DE 6 - 17 ANOS COM TDAH em uso de tratamento medicamentoso DE 2021 A 2025. ....	59
Quadro 16. Cenários considerados na análise de impacto orçamentário. ....	59
Quadro 17. Proporções de uso dos diferentes tratamentos para TDAH. ....	60
Quadro 18. Análise de impacto orçamentário em 5 anos do caso-base para o estado de são paulo (Menor preço SIASG - 28/04/2019 a 28/10/2020). ....	62
Quadro 19. Análise de impacto orçamentário em 5 anos do caso-base para o estado de são paulo (cmed 10/2020 – pmvg18%). ....	62
Quadro 20. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O brasil (MENOR PREÇO SIASG - 28/04/2019 A 28/10/2020). ....	63
Quadro 21. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O brasil (CMED 10/2020 – PMVG18%). ....	63
Quadro 22. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO cenário epidemiológico 1 (MENOR PREÇO SIASG - 28/04/2019 A 28/10/2020). ....	64
Quadro 23. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO cenário epidemiológico 1 (CMED 10/2020 – PMVG18%). ....	64
Quadro 24. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO 2 (MENOR PREÇO SIASG - 28/04/2019 A 28/10/2020). ....	65



Quadro 25. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO 2 (CMED 10/2020 – PMVG18%).....	65
Quadro 26. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes pediátricos com Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade.....	68
Quadro 27. Motivo de exclusão dos estudos anexados por formulário técnico-científico, relacionados a evidência clínica, na consulta pública nº 69/2020.....	88
Quadro 28. Primeira ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O BRASIL.....	92
Quadro 29: Segunda ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O BRASIL com desconto da novartis.....	92
Quadro 30: Diferença no impacto orçamentário (IO).....	92
Quadro 31. Motivo de exclusão dos estudos anexados por paciente na consulta pública nº 69 /2020.....	100

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. TABELA PERFIL DE EVIDÊNCIAS (SOF) DO WEBAPP GRADEPRO.....	52
Tabela 2. Resultados da análise de custo-minimização dos tratamentos para TDAH.....	56
Tabela 3. Síntese dos achados referentes ao uso do Metilfenidato e lisdexanfetamina (tabela EtD).....	70
Tabela 4: Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 69 de acordo com a origem.....	83
Tabela 5: Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 69 por meio do formulário técnico científico.....	83
Tabela 6- Custos unitários e diários de tratamento.....	90
Tabela 7- Resultado da análise de custo-minimização (ACM) dos tratamentos para TDAH.....	90
Tabela 8: Diferença no impacto orçamentário (IO).....	91
Tabela 9: Contribuições experiência ou opinião da consulta pública nº 69 de acordo com a origem.....	94
Tabela 10: Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 69 por meio do formulário de experiência ou opinião.....	95



## SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE .....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	9
4.	<b>CONDIÇÃO CLÍNICA .....</b>	<b>12</b>
4.1.	<b>ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS .....</b>	<b>12</b>
4.2.	<b>DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>12</b>
5.	TRATAMENTO RECOMENDADO .....	15
6.	TECNOLOGIA .....	16
6.1.	<b>METILFENIDATO.....</b>	<b>16</b>
6.1.1.	<b>FICHA TÉCNICA.....</b>	<b>16</b>
6.1.2.	<b>PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO.....</b>	<b>19</b>
6.2.	<b>LISDEXANFETAMINA.....</b>	<b>19</b>
6.2.1.	<b>Ficha técnica .....</b>	<b>19</b>
6.2.2.	<b>PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO.....</b>	<b>21</b>
7.	MÉTODO .....	21
7.1.	<b>METILFENIDATO E LISDEXANFETAMINA NO TRATAMENTO DE TDAH .....</b>	<b>21</b>
7.1.1.	<b>Pergunta .....</b>	<b>21</b>
7.1.2.	<b>Estratégias de busca .....</b>	<b>22</b>
7.1.3.	<b>RISCO DE VIÉS E A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO RELATO.....</b>	<b>22</b>
7.1.4.	<b>ELEGIBILIDADE .....</b>	<b>23</b>
7.1.5.	<b>ANÁLISE DE DADOS .....</b>	<b>23</b>
7.1.6.	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>24</b>
8.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	27
7.1.2.	<b>Evidência Clínica.....</b>	<b>27</b>
9.	ANÁLISE ECONÔMICA .....	53
9.1.	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>53</b>
9.2.	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>56</b>
9.3.	<b>LIMITAÇÕES .....</b>	<b>56</b>
10.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	56
10.1.	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>56</b>
10.1.1.	<b>Estimativa da população elegível no caso base e cenários considerados .....</b>	<b>57</b>
10.1.2.	<b>Estimativa da população elegível no Cenário alternativo e sub cenários considerados.....</b>	<b>58</b>
10.2.	<b>CUSTOS.....</b>	<b>60</b>
10.3.	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>61</b>



<b>10.4. LIMITAÇÕES DA AIO.....</b>	<b>66</b>
11. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....	66
12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	67
13. DA EVIDÊNCIA À DECISÃO .....	69
14. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	80
15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	82
16. CONSULTA PÚBLICA.....	82
<b>16.1 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS .....</b>	<b>83</b>
<b>16.1.1 PERFIL DOS PARTICIPANTES .....</b>	<b>83</b>
<b>16.1.2 Evidência Clínica.....</b>	<b>84</b>
<b>16.1.3 Avaliação econômica .....</b>	<b>88</b>
<b>16.1.4 Análise de Impacto Orçamentário.....</b>	<b>90</b>
<b>Atualização da AIO - nova proposta de preço .....</b>	<b>91</b>
<b>16.1.5 Outras contribuições técnico-científicas – pessoas jurídicas.....</b>	<b>93</b>
<b>16.2.1 Perfil dos participantes.....</b>	<b>94</b>
<b>16.2.2 Experiência como profissional de saúde .....</b>	<b>95</b>
<b>16.2.3 Experiência como paciente .....</b>	<b>98</b>
<b>16.2.4 Experiência como familiar, cuidador ou responsável .....</b>	<b>101</b>
<b>16.3 AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES .....</b>	<b>102</b>
17. RECOMENDAÇÃO FINAL.....	103
18. DECISÃO.....	103
19. REFERÊNCIAS.....	105
MATERIAL SUPLEMENTAR 1 – JUSTIFICATIVA PARA EXCLUSÃO DOS ESTUDOS.....	114
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 – ESCALAS DE AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS CLÍNICOS UTILIZADAS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	121
MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	123
MATERIAL SUPLEMENTAR 4 – CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	126
MATERIAL SUPLEMENTAR 5 – RESULTADOS DE EFICÁCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	133
MATERIAL SUPLEMENTAR 6 – RESULTADOS DE SEGURANÇA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	143





## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação do metilfenidato e da lisdexanfetamina para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Essa é uma demanda advinda do processo de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas de Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH). O relatório foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, por meio da parceria com o Ministério da Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS. O objetivo do presente trabalho é de avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário do metilfenidato nas liberações imediata e prolongada, e da lisdexanfetamina, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologias:** Cloridrato de metilfenidato (Teadaga<sup>®</sup>, Ritalina<sup>®</sup>, Ritalina LA<sup>®</sup>, Concerta<sup>®</sup>) e lisdexanfetamina (Venvanse<sup>®</sup>).

**Indicação:** Pacientes de 6 a 17 anos completos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH).

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em saúde (SCTIE/MS).

**Introdução:** O TDAH é considerado uma condição do neurodesenvolvimento que se caracteriza por uma tríade de sintomas envolvendo desatenção, hiperatividade e impulsividade em um nível exacerbado e disfuncional para a idade. Os sintomas iniciam-se na infância, sendo capaz de persistir ao longo de toda a vida. Estas alterações ocorrem em diferentes contextos, podendo resultar em prejuízos afetivos, acadêmicos, ocupacionais, nas interações sociais e na qualidade de vida. O diagnóstico é feito com base em avaliação clínica e psicossocial completa. Geralmente, não são necessários exames de imagem ou laboratoriais para diagnóstico. Atualmente, o tratamento disponível no SUS é baseado em psicoterapias nas modalidades individual e em grupo. Entretanto, o tratamento medicamentoso pode ser necessário para o controle de sintomas e redução do impacto da doença nos diferentes domínios da vida do indivíduo. O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre o uso do metilfenidato (MPH) e da lisdexanfetamina (LDX) em pacientes pediátricos (> 6 anos) com TDAH em termos de melhora de sintomas, desempenho acadêmico, qualidade de vida, funcionalidade e relacionamentos pessoais.

**Pergunta:** Qual a eficácia e a segurança do MPH e da LDX em pacientes pediátricos com TDAH (6 - 17 anos completos)?

**Evidências clínicas:** A busca pelas evidências retornou um total de 15.162 referências, das quais 17 ensaios clínicos randomizados atenderam aos critérios de seleção e foram incluídos no presente relatório. Todos os estudos apresentaram risco de viés incerto ou alto. Os resultados de melhora clínica avaliada pela escala (*Clinical Global Impression - Improvement* [CGI-I]) e eventos adversos gerais (qualquer evento adverso) de dez estudos foram agrupados em meta-análises em rede. Para melhora clínica, considerou-se a proporção de indivíduos que apresentaram a classificação “melhor” ou “muito melhor”. Nas análises para este desfecho, observou-se que todos os medicamentos foram superiores ao placebo, com grande magnitude de efeito quando comparado ao placebo para LDX, MPH de liberação prolongada OROS<sup>®</sup> e de liberação imediata (Comparações indiretas: RR=2,52, IC 95%: [2,02 a 2,16]; RR=2,33, IC 95%: [1,86 a 2,92]; RR=2,11, IC 95%: [1,48 a 3,02], respectivamente). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os medicamentos (Comparações indiretas: LDX vs. MPH OROS<sup>®</sup>: RR=1,08, IC 95%: [0,86-1,36]; LDX vs. MPH de liberação imediata: RR=1,19, IC 95%: [0,82 a 1,73]; LDX vs. MPH de liberação prolongada SODAS<sup>®</sup>: RR=1,43, IC 95%: [0,80 a 2,53]; MPH OROS<sup>®</sup> vs. MPH de liberação imediata: RR=1,10, IC 95%: [0,80 a 1,51]; MPH OROS<sup>®</sup> vs. MPH SODAS<sup>®</sup>: RR=1,32, IC 95%: [0,74 a 2,33]; MPH de liberação imediata vs. MPH SODAS<sup>®</sup>: RR=1,19, IC 95%: [0,63 a 2,25]). Não houve inconsistência entre os resultados das meta-análises em rede e *pairwise*. Já para eventos adversos gerais, nas comparações indiretas, pacientes em uso de LDX apresentaram maior risco de apresentar evento adverso comparado ao MPH de liberação imediata (RR=0,76, IC 95%: [0,60 a 0,98]) e ao placebo (RR=0,77, IC 95%: [0,66 a 0,90]). Inconsistência ocorreu apenas para a comparação entre MPH de liberação imediata e prolongada, que apresentaram direções divergentes, embora os resultados não tenham sido estatisticamente significantes. A qualidade geral da evidência foi baixa para o desfecho de melhora clínica e muito baixa para eventos adversos gerais. Houve penalização considerando o risco de viés incerto ou alto dos estudos incluídos e pela evidência indireta, segundo a metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). No que diz respeito à análise para melhora clínica, houve *upgrade* considerando a grande magnitude de efeito observada para a maioria das comparações em relação ao placebo. Com base nesta classificação, a confiança que se tem no corpo de evidências é baixa para melhora clínica e muito baixa para eventos adversos gerais.

**Análise econômica:** Considerando-se que para o desfecho de melhora clínica (avaliado pela escala CGI-I) não houve diferença entre os tratamentos farmacológicos na meta-análises em rede, realizou-se análise de custo-minimização em um horizonte de um ano. Para o cálculo das doses dos medicamentos e do quantitativo utilizado neste período, considerou-se a dose média indicada em bula para o MPH de liberação imediata e prolongada SODAS<sup>®</sup> (40mg/dia para ambos). Já para o MPH de liberação prolongada OROS<sup>®</sup> e LDX, considerou-se a dose média recebida por pacientes entre 6 e 17 anos, reportada no estudo de Coghill *et al.*, 2013 (54 mg/dia e 50 mg/dia, respectivamente). Considerando-se o menor preço pago em compras públicas pelo governo federal entre abril de 2019 e outubro de 2020 (disponível no Banco

de Preços em Saúde – BPS/SIASG), a lisdexanfetamina, comparada ao metilfenidato de liberação prolongada e imediata, resultou em custos incrementais anuais de R\$ 1.087,70 e R\$ 2.817,80, respectivamente. O metilfenidato de liberação prolongada, comparada ao de liberação imediata, resultou em custo incremental anual de R\$ 1.730,10 por paciente que apresentou melhora clínica.

**Análise de impacto orçamentário:** As análises do caso-base extrapoladas para o Brasil evidenciaram que o impacto orçamentário seria de R\$ 18.921.610,40 para o MPH de liberação imediata; R\$ 96.239.225,31 para o MPH de liberação prolongada; de R\$ 144.848.189,95 para a LDX; e de R\$ 113.200.817,85 para os quatro medicamentos. Estes resultados foram obtidos considerando taxas de difusão de 30% a 50% e o menor preço pago em compras públicas (SIASG). Para as análises e os cenários, o impacto orçamentário foi superior, mas manteve-se a tendência de que a utilização do MPH de liberação imediata e de LDX resultariam em menor e maior impacto em cinco anos, respectivamente.

**Experiência Internacional:** O *National Institute for Health and Care Excellence* recomenda o uso de metilfenidato como primeira linha de tratamento farmacológico em crianças e adolescentes com TDAH, com sugestão de troca para LDX em caso de melhora de sintomas inadequada após seis semanas de tratamento em doses ótimas. Em 2009, o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* recomendou contra a incorporação da LDX, considerando a ausência de evidência de benefícios terapêuticos em relação a outros medicamentos menos onerosos. O *Scottish Medicines Consortium* refere que a indicação do uso de MPH para pacientes com TDAH deve ser feito de acordo com avaliação de especialista. MPH OROS® é recomendado como segunda linha de tratamento devido ao alto custo do medicamento. A lisdexanfetamina é recomendada após falha de tratamento com metilfenidato. No site do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* foram localizadas apenas avaliações do metilfenidato SODAS e da LDX, ambas recomendadas para pacientes com TDAH a partir de seis anos. Agências de ATS da Suécia, Finlândia e Suécia também foram pesquisadas, mas não foram encontradas avaliações destas tecnologias.

**Considerações finais:** As evidências disponíveis sugerem que MPH (em suas diferentes apresentações) e LDX resultam em melhora de sintomas quando comparado ao placebo, mas não apresentam diferenças significativas entre si. Quanto à segurança, os resultados sugerem que há maior risco de eventos adversos gerais com a lisdexanfetamina quando comparada ao placebo e ao metilfenidato de liberação imediata. Entretanto, considerando que os estudos incluídos tinham risco de viés incerto ou alto e que o corpo de evidências incluiu análises indiretas, houve redução da qualidade da evidência, tanto para melhora clínica como para eventos adversos gerais. Para o primeiro desfecho, observou-se grande magnitude de efeito para MPH de liberação prolongada OROS®, MPH de liberação imediata e lisdexanfetamina em relação ao placebo, elevando em um ponto a qualidade da evidência. Considerando estes fatores, a confiança que se tem na evidência para estes dois desfechos foi baixa para melhora clínica e muito baixa para eventos adversos gerais, segundo a metodologia GRADE. A análise de custo minimização considerou como efetividade a melhora clínica. Por meio dela, evidenciou que a LDX e o MPH de liberação prolongada (média de custos entre OROS® e SODAS®) resultariam em um custo incremental de R\$ 2.817,80 e R\$ 1.730,10, respectivamente, para o menor preço pago em compras públicas (SIASG). Quando se comparou a LDX ao MPH de liberação prolongada, verificou-se um custo incremental de R\$ 1.087,70 para preços SIASG. Deve-se considerar que estas análises se basearam em resultados de uma meta-análise em rede e que a confiança que se tem no corpo de evidências é baixa. No que diz respeito ao impacto orçamentário, independentemente da fonte dos preços e das taxas de difusão consideradas, observou-se que os cenários menos onerosos são aqueles que consideram somente a incorporação de MPH de liberação imediata. Deve-se considerar que a estimativa está, provavelmente, superestimada, dado que se considerou o método epidemiológico para cálculo da AIO.

**Recomendação Preliminar:** A Conitec, em sua 93ª reunião ordinária, realizada no dia 09 de dezembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da lisdexanfetamina e do metilfenidato para o tratamento do TDAH em crianças e adolescentes entre 6-17 anos. Considerou-se, entre outros fatores, que, as evidências que sustentam a eficácia e a segurança para TDAH são frágeis dada sua baixa/muito baixa qualidade, bem como o elevado aporte de recursos financeiros apontados na AIO. A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública.

**Consulta Pública:** A Consulta Pública nº 69 foi realizada entre os dias 05/01/2021 e 25/01/2021. Foram recebidas 1.202 contribuições, sendo 89 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 1.113 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou



pessoas interessadas no tema. As contribuições abordaram principalmente sobre a incorporação do metilfenidato e da lisdexanfetamina. Durante a consulta pública, o laboratório NOVARTIS SA, fabricante do medicamento MPH ER (sistema SODAS®), enviou uma proposta fornecendo desconto no preço do medicamento. O impacto orçamentário, caso-base, para o Brasil foi recalculado considerando o novo preço proposto para o MPH ER (sistema SODAS®) (R\$ 5,68), mantendo as premissas anteriores. A análise mostrou os mesmos valores apresentados pela NOVARTIS, com uma redução no impacto orçamentário em R\$ 3,5 milhões e R\$ 8,9 milhões, para os cenários de difusão 30-50% e 100%, respectivamente, ao longo de cinco anos quando comparado ao primeiro relatório de recomendação da CONITEC.

**Recomendação final:** Os membros da Conitec presentes na 95ª Reunião Ordinária, no dia 04 de março de 2021, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do metilfenidato e da lisdexanfetamina para o tratamento de TDAH em crianças e adolescentes. Os membros presentes entenderam que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 596/2021.

**Decisão:** Não incorporar a lisdexanfetamina e metilfenidato para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes entre 6-17 anos, do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 09, publicada no Diário Oficial da União nº 53, seção 1, página 84, em 19 de março de 2021.



## 4. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 4.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), ou transtorno hipercinético, é o tipo de transtorno do neurodesenvolvimento mais comum na infância que é caracterizado por problemas de desatenção, hiperatividade e impulsividade<sup>1</sup> podendo também estar presente na idade adulta<sup>2</sup>. Em uma revisão sistemática com meta-análise de 175 estudos de prevalência de TDAH em diferentes continentes, estimou-se que a prevalência mundial de TDAH era de 7,2%<sup>3</sup>, enquanto revisão de literatura encontrou prevalências que variaram de 3% a 8%<sup>2,4-7</sup>. Estudos recentes mostraram que existe grande variabilidade na frequência de TDAH no mundo, devido principalmente ao critério diagnóstico utilizado, às características metodológicas dos estudos e à fonte de informação (por exemplo, atenção primária versus encaminhamento)<sup>2,4</sup>. Dos subtipos de TDAH existentes, o subtipo combinado representa 50% a 75%, o subtipo desatento, 20% a 30% e o subtipo hiperativo-impulsivo, 15% do total de indivíduos com TDAH, respectivamente. Com o tempo, os sintomas de desatenção tendem a persistir, enquanto os sintomas de hiperatividade-impulsividade tendem a diminuir<sup>8</sup>. Ademais, a taxa de prevalência é maior no gênero masculino, sendo 2,1% maior em homens do que em mulheres 1% (proporção de homens para mulheres de 4:1 para o subtipo hiperativo e 2:1 para o subtipo predominantemente desatento)<sup>9,10</sup>.

No Brasil, poucos estudos exploraram a prevalência de TDAH. Similarmente ao observado em estudos internacionais, observou-se uma frequência diversa da condição, que variou entre 7,6% a 20,4% em crianças e adolescentes em diferentes cidades brasileiras<sup>11-13</sup>. Entretanto, estes estudos incluíram pacientes de diferentes faixas etárias, o que pode ter contribuído para a diferença observada.

As alterações comportamentais do TDAH têm início durante o período de desenvolvimento e frequentemente se inicia antes do período escolar<sup>14</sup>. Estas alterações comportamentais frequentemente estão presentes em diferentes contextos, podendo resultar em prejuízos afetivos, em interações sociais, acadêmicas e ocupacionais. O TDAH pode levar a prejuízos escolares, ao aumento de acidentes de trânsito, ao abuso de drogas e à maior frequência de gravidez na adolescência ou de infecções sexualmente transmissíveis<sup>15,16</sup>.

### 4.2. DIAGNÓSTICO

Embora a etiologia do TDAH ainda não tenha sido completamente elucidada, existem evidências de que se trata de uma doença de origem multifatorial em que fatores genéticos, neurobiológicos e ambientais contribuem para o desenvolvimento da condição<sup>6,17</sup>. Entretanto, sabe-se que o desequilíbrio genético do metabolismo das catecolaminas no córtex cerebral parece desempenhar um papel fundamental<sup>18</sup>. O diagnóstico da doença é essencialmente clínico e envolve

a identificação e avaliação de sintomas característicos de desatenção, hiperatividade e impulsividade que prejudiquem seu funcionamento e desenvolvimento<sup>6,17</sup>. Geralmente não são necessários exames de imagem ou laboratoriais para confirmação do diagnóstico da condição.

Para o diagnóstico de TDAH, existem dois sistemas de classificação principais: segundo os critérios a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, da Academia Americana de Psiquiatria (APA)<sup>19</sup> e os presentes no código F90 da 10ª edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-10) estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>20</sup>. Ambos os sistemas preconizam a avaliação de 18 sintomas indicativos de desatenção, hiperatividade e impulsividade.

Segundo o sistema CID-10, os transtornos hipercinéticos geralmente se desenvolvem nos primeiros 5 anos de vida. Suas principais características são falta de persistência em atividades que requeiram envolvimento cognitivo e uma tendência a mudar de uma atividade para outra sem completar nenhuma, junto com uma atividade excessiva, desorganizada e mal controlada. Esses problemas frequentemente persistem durante o período escolar ou até mesmo na vida adulta, embora muitos mostrem uma melhora gradual na atividade e na atenção. Crianças hipercinéticas são imprudentes e impulsivas, propensas a acidentes e incorrem em problemas disciplinares por infrações não premeditadas de regras. Seus relacionamentos com adultos são, com frequência, socialmente desinibidos, com uma falta de precaução e reserva normais; elas são impopulares com outras crianças e podem se tornar isoladas. Comprometimento cognitivo é comum e atrasos específicos do desenvolvimento motor e da linguagem são desproporcionalmente frequentes<sup>20</sup>.

Os critérios do DSM-5 exigem que o indivíduo apresente sintomas persistentes por pelo menos seis meses inadequados para seu nível de desenvolvimento. Ademais, os sintomas devem estar presentes antes dos 12 anos de idade e em pelo menos dois contextos (casa, escola, trabalho, com amigos ou familiares ou em outras atividades). A avaliação considera os seguintes itens<sup>19</sup>:

A) Desatenção: Seis ou mais sintomas de desatenção para crianças de até 16 anos, ou cinco ou mais para adolescentes com 17 anos ou mais e adultos; sintomas de desatenção estão presentes há pelo menos 6 meses e são inadequados para o nível de desenvolvimento<sup>19</sup>:

- Frequentemente, deixa de dar atenção aos detalhes ou comete erros descuidados nos trabalhos escolares, no trabalho ou em outras atividades;
- Frequentemente, tem problemas para prender a atenção em tarefas ou atividades lúdicas;
- Frequentemente, parece não ouvir quando falado diretamente;
- Frequentemente, não segue as instruções e deixa de terminar os trabalhos escolares, tarefas domésticas ou deveres no local de trabalho (por exemplo, perde o foco, fica desviado);



- Frequentemente, tem problemas para organizar tarefas e atividades;
- Frequentemente, evita, não gosta ou reluta em fazer tarefas que exijam esforço mental por um longo período (como trabalhos escolares ou de casa).
- Frequentemente, perde coisas necessárias para tarefas e atividades (por exemplo, materiais escolares, lápis, livros, ferramentas, carteiras, chaves, papelada, óculos, telefones celulares);
- Costuma se distrair facilmente;
- É frequentemente esquecido nas atividades diárias.

B) Hiperatividade e Impulsividade: Seis ou mais sintomas de hiperatividade-impulsividade para crianças de até 16 anos, ou cinco ou mais para adolescentes com 17 anos ou mais e adultos; sintomas de hiperatividade-impulsividade estão presentes há pelo menos 6 meses em uma extensão que é perturbadora e inadequada para o nível de desenvolvimento da pessoa<sup>19</sup>:

- Frequentemente se agita ou bate nas mãos ou pés ou se contorce no assento;
- Frequentemente, abandona o assento em situações em que se espera permanecer sentado;
- Frequentemente, corre ou escala em situações em que não é apropriado (adolescentes ou adultos podem estar limitados a se sentir inquietos);
- Frequentemente, é incapaz de brincar ou participar de atividades de lazer em silêncio;
- Está frequentemente “em movimento”, agindo como se fosse “acionado por um motor”;
- Muitas vezes fala excessivamente;
- Muitas vezes deixa escapar uma resposta antes que uma pergunta seja completada;
- Frequentemente, tem problemas para esperar sua vez;
- Frequentemente interrompe ou se intromete em outras pessoas (por exemplo, se intromete em conversas ou jogos).

O DSM-5 ainda permite classificar o TDAH em três subtipos, a depender dos sintomas predominantes<sup>19</sup>:

- Predominantemente desatento:  $\geq 6$  sintomas de desatenção para crianças  $< 17$  anos;  $\geq 5$  sintomas para adolescentes  $\geq 17$  anos e adultos e  $< 6$  sintomas de hiperatividade-impulsividade;
- Predominantemente hiperativo-impulsivo:  $\geq 6$  sintomas de hiperatividade-impulsividade para crianças  $< 17$  anos;  $\geq 5$  sintomas para adolescentes  $\geq 17$  anos e adultos e  $< 6$  sintomas de desatenção; ou
- Combinado:  $\geq 6$  sintomas de desatenção e  $\geq 6$  sintomas de hiperatividade-impulsividade para crianças  $< 17$  anos;  $\geq 5$  sintomas em cada categoria para adolescentes  $\geq 17$  anos e adultos.

É importante salientar que a desatenção, a hiperatividade ou a impulsividade como sintomas isolados podem resultar de muitos problemas de relação das crianças (com os pais e/ou com colegas e amigos), de sistemas educacionais inadequados, ou mesmo estarem associados a outros transtornos comumente encontrados na infância e adolescência. Portanto, para o diagnóstico do TDAH é sempre necessário contextualizar os sintomas na história de vida da criança. A apresentação clínica pode variar de acordo com o estágio do desenvolvimento. Sintomas relacionados à hiperatividade/impulsividade são mais frequentes em pré-escolares com TDAH do que sintomas de desatenção. Como uma atividade mais intensa é característica de pré-escolares, o diagnóstico de TDAH deve ser feito com muita cautela antes dos seis anos de vida<sup>21,22</sup>.

Atualmente existe grande variabilidade no que se refere ao diagnóstico e à abordagem do TDAH, podendo envolver medidas farmacológicas e não farmacológicas. Somado a isso, existe grande preocupação no que tange ao tratamento excessivo do TDAH e em suas implicações a médio e longo prazos. No contexto brasileiro, não existem Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas que norteiem o atendimento da pessoa com TDAH no SUS. Deste modo, é necessário que se estabeleçam diretrizes de diagnóstico e abordagem desta doença, com intuito de otimizar a abordagem clínica dos indivíduos com TDAH e mitigar impactos individuais e coletivos negativos que podem advir desta condição<sup>23,24</sup>.

## 5. TRATAMENTO RECOMENDADO

O tratamento de TDAH se baseia em uma abordagem compartilhada, abrangente e multiprofissional que engloba as necessidades psicológicas, comportamentais e necessidades educacionais ou ocupacionais<sup>25</sup>. Frequentemente inclui a terapia farmacológica e comportamental, de modo isolado ou combinado, e deve compreender também abordagens educativas aos pacientes e aos familiares<sup>17,25</sup>. Independentemente da abordagem adotada, existem evidências de que o tratamento, quando iniciado precocemente, resulta em melhor prognóstico e menores problemas durante a vida adulta<sup>26</sup>.

Previamente à definição do tratamento, é necessário avaliar outros fatores que podem contribuir para o sucesso do tratamento, como o ambiente psicossocial em que o paciente está inserido, como a estrutura familiar, histórico de abuso de substâncias, assuntos legais, possibilidade de acesso a medicamentos, entre outros. Estes problemas não serão resolvidos pelo tratamento farmacológico, mas intervenções não farmacológicas, educação em saúde e apoio de serviços sociais podem reduzir os efeitos destas questões<sup>17</sup>.

O tratamento não farmacológico envolve uma variedade de abordagens, como intervenções dietéticas, que inclui a introdução de suplementos ou restrições/ exclusões alimentares; intervenções comportamentais, que podem envolver somente o paciente ou incluir os familiares; e terapias neurocognitivas, como *neuro feedback*, intervenções treinamento de memória operacional, entre outras<sup>17</sup>.

A qualidade da evidência que suporta as intervenções não farmacológicas varia de tratamento para tratamento. Atualmente, as intervenções comportamentais são as mais bem estabelecidas e frequentemente utilizadas como tratamento psicológico. O tipo mais adequado dependerá da idade do paciente<sup>27</sup>.

Embora o tratamento farmacológico seja recomendado em diferentes diretrizes clínicas, a eficácia e a segurança dos medicamentos utilizados para o tratamento de TDAH ainda são controversas<sup>28</sup>. A decisão por iniciar tratamento farmacológico baseia-se, principalmente, na gravidade dos sintomas, na presença de comorbidades e no período do dia em que o alívio de sintomas é necessário. A terapia medicamentosa frequentemente envolve a escolha entre um medicamento estimulante ou não estimulante e seu uso geralmente é a longo termo<sup>17</sup>.

Existem evidências de que o tratamento farmacológico resulta em melhores desfechos clínicos em crianças e adultos<sup>17,28</sup>. Em revisão sistemática com meta-análise em rede sobre a eficácia comparativa e a segurança de diferentes medicamentos para o tratamento de TDAH, os autores concluíram que a evidência apoia o uso de metilfenidato em crianças e adolescentes e de estimulantes em adultos<sup>28</sup>.

Como mencionado anteriormente, ainda não existe PCDT para diagnóstico e tratamento do TDAH. Este protocolo se encontra em fase de elaboração pelo Ministério da Saúde. Atualmente, existem para os indivíduos com esta doença, no âmbito do SUS, os procedimentos de psicoterapia individual ou em grupo. Estes não possuem CID atrelado e não definem a abordagem a ser adotada, ficando a cargo do terapeuta. O tratamento farmacológico, embora disponível no País, ainda não havia sido demandado.

No Brasil, cloridrato de metilfenidato (MPH) e dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) são os tratamentos atualmente aprovados pela ANVISA para o tratamento de TDAH. Dada a incerteza clínica acerca de sua segurança e eficácia para a terapia desta condição em pacientes pediátricos (> 6 anos), o presente relatório tem como objetivo avaliar estas duas tecnologias quanto à sua segurança, eficácia, custo-efetividade e seu impacto orçamentário no contexto do SUS.

## 6. TECNOLOGIA

### 6.1. METILFENIDATO

#### 6.1.1. FICHA TÉCNICA

**Tipo:** Medicamento

**Nome técnico:** cloridrato de metilfenidato.

**Nome comercial de referência:** Ritalina<sup>®</sup>, Ritalina LA<sup>®</sup>, Concerta<sup>®</sup>, Teadaga<sup>®</sup>.

**Fabricante:** Novartis Biociências SA (Ritalina<sup>®</sup> e Ritalina LA<sup>®</sup>), Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA. (Concerta<sup>®</sup>), Legrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA (Teadaga<sup>®</sup>), EMS SA (cloridrato de metilfenidato).

**Indicação aprovada na ANVISA:** O MPH é um medicamento psicoestimulante indicado para o tratamento de TDAH em crianças e adultos e para o tratamento de narcolepsia<sup>29</sup>.

**Indicação proposta para incorporação no SUS:** Tratamento de TDAH.

**Posologia:** A administração do MPH deve ser adaptada de acordo com períodos de maiores dificuldades escolares, sociais ou comportamentais. Para crianças com idade  $\geq 6$  anos, o tratamento com comprimidos de liberação imediata deve iniciar com 5 mg, uma ou duas vezes ao dia, com incrementos semanais de 5 a 10 mg. A dosagem diária total deve ser administrada em doses divididas. O tratamento com MPH de liberação modificada deve iniciar com 20 mg uma vez ao dia (pela manhã), embora em alguns casos possa se iniciar com 10 mg, a critério médico. Para adultos que não nunca utilizaram tratamento com MPH, a administração do medicamento de liberação modificada (*Spheroidal Oral Drug Absorption System, SODAS<sup>®</sup>*), deve iniciar com 20 mg uma vez ao dia. Para pacientes adultos que já faziam uso de MPH, o tratamento pode ser continuado com a mesma dose. Caso tenha sido tratado previamente com MPH de liberação imediata, deve ser feita uma conversão de dose adequada do medicamento de liberação modificada. Para crianças e adultos, incrementos semanais de 10 mg e 20 mg, respectivamente, podem ser feitos. Doses diárias acima de 60 mg e 80 mg para o tratamento de TDAH em crianças e adultos, respectivamente, não são recomendadas. Em alguns casos, o efeito do medicamento pode se dissipar cedo, resultando em problemas para dormir ou retorno dos sintomas comportamentais, podendo ser necessária uma pequena dose do medicamento. Caso não haja melhora dos sintomas em um mês posteriormente à titulação do medicamento, o tratamento deve ser descontinuado<sup>30</sup>. Se houver agravamento dos sintomas ou reações adversas, pode-se reduzir a dose ou descontinuar o tratamento. No caso do MPH de liberação prolongada (*Osmotic-Release Oral System, OROS<sup>®</sup>*), administrado uma vez ao dia (pela manhã) para pacientes que não faziam uso do medicamento, a dose inicial é de 18 mg/ dia para crianças e de 18-36 mg/ dia para adolescentes e adultos. Incrementos semanais de 18 mg podem ser feitos. Para pacientes em uso prévio de 5 e 10 mg de duas a três vezes por dia, a dose recomendada do medicamento de liberação prolongada deve ser de 18 e 36 mg, respectivamente. Para crianças com idade entre 6 e 12 anos, a dose máxima recomendada é de 54 mg/ dia, para adolescentes entre 13 e 18 anos, de 72 mg/ dia e para adultos, de 108 mg/ dia<sup>31</sup>.

**Informação sobre proteções patentárias da tecnologia no Brasil registrada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI):** MPH de liberação prolongada (OROS<sup>®</sup>): US6344215B1 - expiração prevista para outubro de 2020; MPH de liberação modificada (SODAS<sup>®</sup>): US6228398B1 – concedida em 2001, expirada e US5837284A – concedida em 1998, expirada; MPH de liberação imediata: US2957880A – concedida em 1960, expirada.

**Contraindicações:** MPH está contraindicado em casos de hipersensibilidade ao MPH ou a qualquer excipiente; ansiedade, tensão; agitação; hipertireoidismo; anormalidades no sistema nervoso central pré-existentes, por exemplo, aneurisma cerebral e/ou outras anormalidades vasculares como vasculite ou acidente vascular cerebral, distúrbios cardiovasculares

pré-existentes incluindo hipertensão grave, angina, doença arterial oclusiva, insuficiência cardíaca, doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa, cardiomiopatias, infarto do miocárdio, arritmias que potencialmente ameaçam a vida e canalopatias (distúrbios causados por disfunção dos canais iônicos); durante tratamento com inibidores de monoamino oxidase (iMAO) ou dentro de no mínimo 2 semanas de descontinuação do tratamento, devido ao risco de crises hipertensivas; glaucoma; feocromocitoma; e diagnóstico ou história familiar de síndrome de Tourette. O MPH não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 6 anos<sup>29</sup>.

**Precauções e advertências (extraídas da bula):** Eventos cardiovasculares: Medicamentos estimulantes, incluindo MPH, geralmente não devem ser usados em pacientes com anormalidades estruturais ou distúrbios cardíacos graves que possam aumentar o risco de morte súbita, de modo que os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de distúrbios cardíacos preexistentes e o ao histórico familiar de arritmias ou morte súbita. O MPH aumenta a frequência cardíaca e a pressão arterial, devendo-se ter cautela em pacientes hipertensos. Doenças cerebrovasculares: Pacientes com fatores de risco para doenças cerebrovasculares devem ser avaliados regularmente quanto à presença de sinais e sintomas neurológicos/ psiquiátricos após o início do tratamento. O uso de MPH em pacientes com epilepsia deve ser feito com cautela, visto que o medicamento pode causar um leve aumento na frequência das crises. Doenças psiquiátricas: Pacientes com alterações psiquiátricas agudas devem receber tratamento adequado antes de iniciar o tratamento com MPH. Em casos de sintomas psiquiátricos emergentes ou exacerbação dos sintomas psiquiátricos pré-existentes (sintomas psicóticos, comportamento agressivo, tendência suicida, tiques, síndrome serotoninérgica), o medicamento não deve ser administrado ao paciente a menos que o benefício supere o potencial de risco. Abuso e dependência: Recomenda-se cautela em pacientes emocionalmente instáveis, tais como aqueles com história de dependência a drogas ou alcoolismo, pois eles podem aumentar a dose por iniciativa própria. Crescimento: Redução no ganho de peso e retardo no crescimento foram relatados com uso prolongado de estimulantes, de modo que as crianças devem ser monitoradas de acordo com a necessidade clínica durante o tratamento com MPH. Gravidez, lactação e potencial reprodutivo: Não existe experiência suficiente com o uso de MPH em mulheres grávidas. O MPH é potencialmente teratogênico em coelhos e pertence à categoria C de risco na gravidez, não devendo ser administrado a gestantes, a menos que o benefício potencial supere o risco ao feto. Existem relatos de que o MPH foi distribuído no leite materno, de modo que uma decisão deve ser tomada a respeito da interrupção da amamentação ou do tratamento, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher. Não existem dados para apoiar as recomendações especiais para mulheres com potencial para engravidar. Não existem dados disponíveis sobre o efeito do MPH na fertilidade em humanos. O MPH não alterou a fertilidade em camundongos machos ou fêmeas. Não foram feitos estudos em pacientes com insuficiência renal ou hepática e com idade superior a 60 anos. Em caso de descontinuação, é necessária supervisão durante a retirada, uma vez que isso pode precipitar depressão, assim como consequências de hiperatividade crônica<sup>29</sup>.

**Eventos adversos:** Muito frequentemente podem ocorrer nasofaringite, diminuição do apetite, nervosismo, insônia, náusea e boca seca. Comumente, podem ocorrer ansiedade, inquietação, distúrbio do sono agitação, discinesia, tontura, tremores, cefaleia, sonolência, tosse, *rash* cutâneo, prurido, urticaria, febre, queda de cabelo, hiperidrose, artralgia, nervosismo, diminuição de peso, fenômeno de Raynaud e sensação de frio em extremidades. Reações adversas raras ou

muito raras incluem leucopenia, trombocitopenia, anemia, reações de hipersensibilidade, redução moderada do ganho de peso e leve retardo de crescimento durante uso prolongado em crianças, hiperatividade, psicose, humor depressivo transitório, convulsões, movimentos coreatoides, tiques ou exacerbação de tiques preexistentes e síndrome de Tourette, distúrbios cerebrovasculares incluindo vasculite, hemorragias cerebrais e acidentes cerebrovasculares, dificuldades de acomodação da visão e visão embaçada, angina, função hepática anormal, estendendo-se desde um aumento de transaminase até um coma hepático, púrpura trombocitopênica, dermatite esfoliativa e eritema multiforme, trismo e câibras<sup>29</sup>.

### 6.1.2. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os valores fornecidos na tabela CMED de 2020 dos diferentes sistemas de MPH disponíveis no Brasil (liberação imediata, liberação modificada –SODAS<sup>®</sup> e liberação prolongada –OROS<sup>®</sup> (**Quadro 1**).

#### QUADRO 1. APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA DIFERENTES APRESENTAÇÕES DE METILFENIDATO.

APRESENTAÇÃO	[Preço Máximo de Venda ao Governo/ Preço Fábrica] <sup>2</sup> [(PMVG 18%/PF) <sup>*</sup>	Preço praticado em compras públicas (SIASG) <sup>**</sup>
Metilfenidato liberação imediata - comprimido 10 mg	R\$ 32,04 (caixa com 60) Valor unitário: R\$ 0,53	R\$ 0,29
Metilfenidato liberação modificada – cápsula 40 mg	R\$ 184,74 (caixa com 30) Valor unitário: R\$ 6,16	R\$ 5,80
Metilfenidato liberação modificada – cápsula 54 mg	R\$ 195,20 (caixa com 30) Valor unitário: R\$ 6,51	R\$ 6,00

\*Lista de Preços de Medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo, publicada em 02/10/2020 - Secretaria Executiva Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, acesso em 28/10/2020, disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Considerado Preço Máximo de Venda ao Governo 18%.

\*\*Utilizado menor valor de compra feita no período de 28/04/2020 a 28/10/2020, conforme Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais via banco de preços em saúde e/ou banco de preços em saúde, acesso em 28/10/2020, disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>.

## 6.2. LISDEXANFETAMINA

### 6.2.1. FICHA TÉCNICA

**Tipo:** Medicamento

**Nome técnico:** Dimesilato de lisdexanfetamina

**Nome comercial de referência:** Venvanse<sup>®</sup>, Juneve<sup>®</sup>.

**Fabricante:** Shire Farmacêutica Brasil LTDA.

<sup>2</sup> Não há Coeficiente de Adequação de Preços ou isenção fiscal para o medicamento. Foi considerado o valor ICMS 18% (Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação).



**Indicação aprovada na ANVISA:** A LDX é um medicamento psicoestimulante indicado para o tratamento de TDAH em crianças, adolescentes e adultos e para o tratamento de Transtorno de Compulsão Alimentar em adultos<sup>32</sup>.

**Indicação proposta para incorporação no SUS:** Tratamento de TDAH.

**Posologia:** Para todos os pacientes que estão iniciando o tratamento com LDX ou trocando o medicamento, a dose inicial é de 30 mg uma vez ao dia, pela manhã. Incrementos de 20 mg em intervalos semanais podem ser feitos até a dose máxima recomendada de 70 mg/ dia<sup>32</sup>.

**Informação sobre proteções patentárias da tecnologia no Brasil registrada no INPI:** A patente do medicamento LDX foi depositada em 2004 e concedida em 2017, portanto, valerá até 21/02/2027 (PI 040792-6).

**Contraindicações:** A LDX é contraindicada em pacientes com arteriosclerose 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 IMAO<sup>32</sup>.

**Precauções e advertências (extraídas da bula):** Eventos cardiovasculares: Pacientes com anormalidades cardíacas, em geral, não devem fazer uso de medicamentos estimulantes. Em pacientes hipertensos ou com outras condições cardiovasculares, deve-se monitorar a frequência cardíaca e a pressão arterial, dado que o uso de medicamentos estimulantes pode elevar estes parâmetros, bem como avaliar, criteriosamente, a presença ou histórico familiar de doenças cardíacas. Doenças psiquiátricas: O uso de estimulantes pode exacerbar distúrbios de comportamento ou transtorno de pensamento em pacientes com transtorno psicótico preexistente, além de potencialmente induzir sintomas psicóticos ou maníacos novos. Pacientes em uso de estimulantes podem apresentar comportamento agressivo ou hostil. Estimulantes podem ainda reduzir o limiar convulsivo em pacientes com história previa de crise convulsiva, pacientes com anormalidades no eletroencefalograma, mas sem convulsões prévias, e, muito raramente, em pacientes sem alterações ou histórico de crises convulsivas. Na presença de convulsões, o medicamento deve ser descontinuado. Crescimento: O uso de medicamentos estimulantes tem sido associado a perda de peso e redução da taxa de crescimento em crianças. Outras populações: A LDX não foi testada em pacientes com idade < 6 anos ou > 55 anos. Em pacientes com insuficiência renal, a dose máxima diária deve ser de 50 mg/ dia e reduções maiores devem ser consideradas para pacientes dialíticos. Gestação: Não existem estudos adequados e bem controlados em gestantes e os efeitos da LDX (Categoria C de risco na gravidez) no trabalho de parto e parto não são conhecidos. Bebês nascidos de mães dependentes de anfetaminas tem risco aumentado de parto prematuro e baixo peso ao nascer, além de poderem apresentar sinais de abstinência. Anfetaminas são excretadas no leite humano. Deste modo, o medicamento só deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco ao feto. Abuso e dependência: As anfetaminas têm sido alvo de uso abusivo, podendo levar à tolerância e dependência psicológica<sup>32</sup>.

**Eventos adversos:** Reações adversas muito comuns e comuns incluem redução de apetite, insônia, agitação, ansiedade em adolescentes e adultos, redução da libido e disfunção erétil em adultos, depressão em adolescentes, tiques em crianças, labilidade emocional em crianças e adultos, hiperatividade psicomotora em adultos, agressividade em crianças, tontura, inquietação e tremores em adolescentes e adultos, sonolência em crianças e adolescentes, taquicardia,

palpitação e dispnéia em adolescentes e adultos, cefaleia, boca seca, dor abdominal, diarreia, constipação em crianças e adultos, náusea, vômitos em crianças e adolescentes, hiperidrose em adultos, erupções cutâneas em crianças, dor no peito em adultos, irritabilidade, fadiga, piroxia em crianças e adolescentes, aumento da pressão arterial em adultos e redução de peso. Menos frequentemente, pode ocorrer hipersensibilidade, logorreia, disforia, dermatilomania, mania, discinesia, disgeusia e urticária<sup>32</sup>.

### 6.2.2. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo SIASG, via BPS, e na CMED. Foram considerados os preços da LDX fornecidos na tabela CMED de 2020 (**Quadro 2**).

#### QUADRO 2. APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA LISFEXANFETAMINA.

APRESENTAÇÃO	[Preço Máximo de Venda ao Governo/ Preço Fábrica] <sup>3</sup> [(PMVG 18%/PF)] <sup>*</sup>	Preço praticado em compras públicas (SIASG) <sup>**</sup>
Lisdexanfetamina – cápsula 50 mg	R\$ 270,93 (caixa com 28) Valor unitário: R\$ 9,68	Valor unitário: R\$ 8,88

\*Lista de Preços de Medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo, publicado em 02/10/2020 - Secretaria Executiva Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, acesso em 28/10/2020, disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

\*\*Utilizado menor valor de compra feita no período de 28/04/2019 a 28/10/2020, conforme Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais via banco de preços em saúde e/ou banco de preços em saúde, acesso em 07/05/2020, disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>.

## 7. MÉTODO

### 7.1. METILFENIDATO E LISDEXANFETAMINA NO TRATAMENTO DE TDAH

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do MPH e da LDX para o tratamento de TDAH. A necessidade foi levantada em reunião de escopo realizada no dia 08 de outubro de 2019 e contou com a presença de membros do grupo elaborador e representantes das áreas técnicas do Ministério da Saúde.

#### 7.1.1. PERGUNTA

Foi construída a seguinte **pergunta de pesquisa**: qual a eficácia e a segurança do MPH e da LDX no tratamento de TDAH? Estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa, de acordo com o acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]), cuja estruturação encontra-se no **Quadro 3** abaixo:

<sup>3</sup> Não há CAP ou isenção fiscal para o medicamento. Foi considerado o valor ICMS 18% (Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação).



**QUADRO 3. EIXOS NORTEADORES PARA A ELABORAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA DE ACORDO COM ACRÔNIMO PICO.**

<b>População</b>	Pacientes pediátricos com TDAH (6 - 17 anos completos)
<b>Intervenção</b>	Metilfenidato e lisdexanfetamina
<b>Comparador</b>	Placebo, outras apresentações de metilfenidato ou lisdexanfetamina.
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Melhora clínica, melhora do desempenho escolar; menor uso de drogas; melhor relacionamento pessoal; funcionalidade; qualidade de vida.

**7.1.2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA**

No âmbito do PCDT de TDAH, foi construída uma estratégia de busca para avaliar a eficácia e a segurança do MPH e da LDX para o tratamento de TDAH em crianças em idade escolar. Abaixo são detalhadas a estratégia de busca e os critérios de elegibilidade. As estratégias realizadas em cada base de dados foram apresentadas no **Quadro 4**.

**QUADRO 4. ESTRATÉGIAS DE BUSCA POR BASE DE DADOS.**

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
<b>Medline via PubMed</b>	"attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR ("attention" [All Fields] AND "deficit"[All Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "hyperactivity"[All Fields]) OR "attention deficit disorder with hyperactivity" [All Fields] OR "adhd"[All Fields] AND ((rubifen OR lisdexamphetamine OR vyvanse OR Medikinet OR Focalin OR Daytrana OR Centedrin OR Ritalin OR Concerta OR Methylin OR Equasym OR metadate OR methylphenidate))  <b>Data do acesso: 06/01/2020</b>	5.224
<b>EMBASE</b>	exp "Attention Deficit and Disruptive Behavior Disorders"/ adhd.ti,ab. OR addh.ti,ab. OR adhs.ti,ab.OR. (ad adj hd).ti,ab. OR ((attention\$ OR behav\$) adj3 (defic\$ OR dysfunc\$ or disorder\$)).ti,ab. ((disrupt\$ adj3 disorder\$) OR (disrupt\$ adj3 behav\$) OR (defian\$ adj3 disorder\$) OR (defian\$ adj3 behav\$)).ti,ab. AND Methylphenidate.mp. or Methylphenidate/70. Methyl phenidat*.mp OR Methyl phenidylacetat*.mp. OR Methylfenid*.mp OR Methylin.mp. OR Methylphenid*.mp OR Methylphenidyl acetat*.mp.OR Methypatch.mp. OR Metilfenidato.mp OR Concerta.mp.OR Ritalin*.mp OR lisdexamphetamine  <b>Data do acesso: 06/01/2020</b>	9.938

**7.1.3. RISCO DE VIÉS E A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO RELATO**

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Estudos observacionais de coorte foram avaliados pela ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* – NOS<sup>33</sup>, ensaios clínicos randomizados pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* – ROB<sup>34</sup> e revisões sistemáticas por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* - AMSTAR2<sup>35</sup>.

#### 7.1.4. ELEGIBILIDADE

Como critério de inclusão, foram priorizados estudos do tipo revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase III ou IV com metanálises de comparações diretas ou indiretas com no mínimo 50 participantes por braço de tratamento, comparando MPH a placebo ou outro tipo de apresentação de MPH ou LDX comparada ao placebo ou MPH em qualquer apresentação, em crianças com idade entre 6 a 17 anos completos com TDAH. Foram incluídos estudos com intervenções combinadas ou acumuladas ao uso de psicoterapias ou outras abordagens não farmacológicas (TCC, terapia com pais, psicoeducação), desde que elas estivessem em ambos os braços da comparação, de modo que existisse a possibilidade de se extrair dados da intervenção com MPH ou LDX separadamente. Foram considerados como desfechos primários de eficácia e efetividade a melhora clínica, melhora do desempenho escolar ou ocupacional, melhor relacionamento pessoal; funcionalidade; qualidade de vida e eventos adversos.

Foram excluídos estudos que incluíram controles saudáveis ou placebo ativo como comparadores, de braço único, do tipo antes e depois, ECR fase I e II, estudos de extensão e análises *post hoc*, revisões narrativas, metanálises sem informações sobre revisão sistemática prévia, estudos de validação de instrumentos, protocolos de ECR e RS, resumos de congresso, editoriais, correspondências, perspectivas, estudos que avaliaram dose única do medicamento ou que incluíram apresentações de MPH não disponíveis no Brasil, estudos que avaliaram estrutura cerebral, parâmetros neuroelétricos, neuroquímicos e biomarcadores de TDAH ou que apresentaram apenas a caracterização da amostra como resultado.

#### 7.1.5. ANÁLISE DE DADOS

Para realização da análise qualitativa e quantitativa dos estudos incluídos na RS, foram extraídos dados quanto à caracterização da população em estudo, metodologia, e resultados para os desfechos de interesse. Desfechos contínuos foram descritos como média e desvio padrão e desfechos binários como porcentagens.

Não foram localizados estudos que tenham avaliado diretamente todas as possíveis combinações em pares para os desfechos de melhora clínica e eventos adversos, sendo necessária uma meta-análise em rede para que estes resultados fossem obtidos. Foram localizadas algumas revisões sistemáticas com esta metodologia, mas nenhuma foi capaz de responder à pergunta do presente relatório. Os estudos agrupavam todas as apresentações de MPH ou diferentes anfetaminas sem resultados estratificados<sup>28,36</sup>; ou apresentavam comparação de qualquer apresentação de MPH à LDX, porém os resultados estavam disponíveis apenas em formato de resumo de congresso<sup>37,38</sup>; ou não apresentavam resultados de eficácia para a comparação de interesse<sup>39</sup>.

Deste modo, com o objetivo de comparar a eficácia dos tratamentos em suas diferentes apresentações, realizou-se meta-análise em rede frequentista para comparação indireta entre as diferentes apresentações de MPH e LDX. Foram incluídos nas análises dados dos ECRs em suas publicações primárias. Considerou-se a proporção de pacientes que apresentaram os resultados de interesse. Os desfechos foram avaliados tanto para a comparação dos grupos totais como para os subgrupos de acordo com uso dos medicamentos, considerando os dados de análise por intenção de tratamento (ITT).

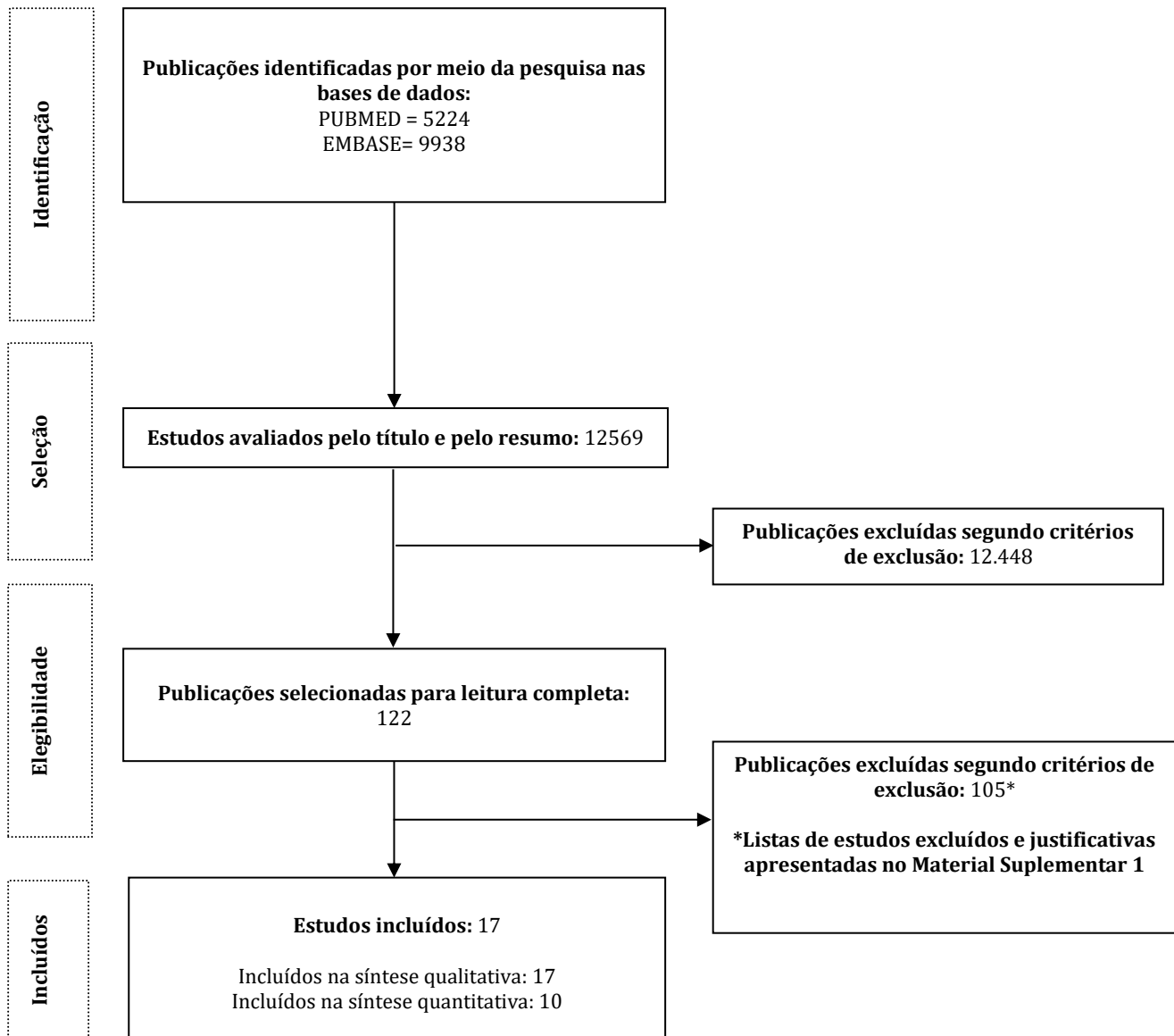
No presente relatório foram feitas análises para dois desfechos: melhora clínica e eventos adversos gerais. Optou-se por utilizar a escala CGI-I como desfecho de eficácia nestas análises por ter sido a escala reportada de modo mais homogêneo e em maior número de estudos. Desfechos mais relevantes, como melhora de sintomatologia (avaliada pelas escalas ADHD – RS – IV e IOWA-Conners', por exemplo), foram reportados de modos variados, impedindo que os resultados fossem agrupados. Qualidade de vida, outro desfecho clinicamente relevante, foi reportada por apenas um estudo, que utilizou escala não adequada para obtenção de QALY<sup>40</sup>. Por fim, outras revisões sistemáticas também utilizaram melhora clínica avaliada pela escala CGI-I como medida de eficácia<sup>41,42</sup>.

Para o desfecho de melhora clínica, considerou-se a proporção de pacientes que apresentaram a classificação “melhor” ou “muito melhor” pela escala CGI. Já para eventos adversos gerais, considerou-se a proporção de pacientes que apresentaram qualquer evento adversos. Como medida de efeito, adotou-se o risco relativo (RR), com intervalo de confiança de 95% (IC95%). A meta-análise para agrupar os dados para cada comparação direta (MPH ou LDX comparada ao placebo ou MPH) foi realizada utilizando o método de Mantel-Haenszel, com modelo de efeitos aleatórios. Todas as meta-análises de comparações diretas e indiretas foram conduzidas no *webapp* Metainsight<sup>®43</sup>, que utiliza o pacote *netmeta* do *software* estatístico R. Uma síntese descritiva foi realizada para os desfechos que não contavam com dois estudos primários ou mais. Análise de inconsistência foi feita por meio da comparação entre os resultados das meta-análises direta e indireta, em que se considerou que diferenças com valor de  $p \geq 0,05$  foram significantes, indicando inconsistência entre os resultados.

#### 7.1.6. RESULTADOS

A busca pelas evidências resultou em 15.162 referências (5.224 no MEDLINE via PubMed e 9.938 no EMBASE). Destas, 2.593 foram excluídas por serem duplicatas. Doze mil quinhentas e sessenta e nove referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos, das quais 122 referências tiveram seus textos avaliados para confirmação da elegibilidade. Dezesete referências tiveram sua elegibilidade confirmada por meio da leitura completa do estudo.

Diferentes revisões sistemáticas<sup>22,28,44-49</sup> foram localizadas nas buscas. Entretanto, nenhuma contemplava os mesmos critérios de seleção da presente revisão. Deste modo, optou-se por avaliar as referências de cada uma delas quanto à elegibilidade e incluir os estudos primários para análise da evidência. As justificativas detalhadas de exclusão encontram-se no **Material Suplementar 1**. As etapas da seleção dos estudos estão apresentadas na **Figura 1** e a lista com os estudos incluídos pode ser vista no **Quadro 5**. As descrições e os dados dos referidos estudos encontram-se detalhados na próxima seção.

**FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.**

**QUADRO 5. LISTA DE ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Estudo	Título	Síntese Qualitativa?	Síntese Quantitativa?
Biederman et al., 2003 <sup>50</sup>	Efficacy and safety of Ritalin LA, a new, once daily, extended-release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder	Sim	Sim
Findling et al., 2006 <sup>51</sup>	Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin® and once-daily Equasym™ XL with placebo in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder	Sim	Sim
Findling et al., 2008 <sup>52</sup>	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of methylphenidate transdermal system in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder	Sim	Sim
Rapport et al., 1994 <sup>53</sup>	Attention deficit disorder and methylphenidate: Normalization rates, clinical effectiveness, and response prediction in 76 children	Sim	Não

Estudo	Título	Síntese Qualitativa?	Síntese Quantitativa?
Rapport et al., 2008 <sup>54</sup>	Unexpected effects of methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder reflect decreases in core/secondary symptoms and physical complaints common to all children	Sim	Não
Schulz et al., 2010 <sup>55</sup>	A double-blind, randomized, placebo/active controlled crossover evaluation of the efficacy and safety of Ritalin® la in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting	Sim	Não
Simonoff et al., 2013 <sup>56</sup>	Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability	Sim	Não
Tucha et al., 2006 <sup>57</sup>	Effects of methylphenidate on multiple components of attention in children with attention deficit hyperactivity disorder	Sim	Não
Wilens et al., 2006 <sup>58</sup>	Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder	Sim	Não
Wolraich et al., 2001 <sup>59</sup>	Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder	Sim	Sim
Pelham et al., 2001 <sup>60</sup>	Once-a-Day Concerta Methylphenidate Versus Three-Times-Daily Methylphenidate in Laboratory and Natural Settings	Sim	Não
Steele et al., 2007 <sup>61</sup>	A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder	Sim	Sim
Biederman et al., 2007 <sup>62</sup>	Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study	Sim	Sim
Findling et al., 2011 <sup>40</sup>	Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder	Sim	Sim
Coghill et al., 2013 <sup>63</sup>	European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder	Sim	Sim
Wigal et al., 2009 <sup>64</sup>	A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder	Sim	Não
Newcorn et al., 2017 <sup>65</sup>	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexamfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Sim	Sim

## 8. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

### 7.1.2. EVIDÊNCIA CLÍNICA

Diferentes escalas foram utilizadas para avaliar os desfechos dos pacientes com TDAH. A lista destas ferramentas e breve explicação de cada uma delas pode ser vista no **Material Suplementar 2**. A caracterização dos estudos e dos participantes bem como os resultados dos desfechos de eficácia e segurança pode ser vistos no **Material Suplementar 3 a 6**.



### 8.1.2.1. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

#### 8.1.2.1.1. ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

##### METILFENIDATO VS. PLACEBO

No ECR multicêntrico, duplo cego e paralelo de **Biederman et al., 2003**<sup>50</sup>, foram avaliadas a eficácia e a segurança de MPH de liberação prolongada (SODAS<sup>®</sup>) comparado ao placebo em crianças com TDAH. Os participantes tiveram uma média de idade (DP) de 8,94 (1,82) anos e o subtipo de TDAH predominante foi o combinado (75%). Os autores conduziram um ECR de fase III multicêntrico, randomizado, duplo-cego e paralelo em três fases: a) pré-randomização (uma semana), b) randomização e tratamento duplo-cego (duas semanas) e c) extensão aberta (12 semanas; resultados não reportados). Na primeira fase, os pacientes receberam o medicamento no período da manhã para titulação da dose. Os pacientes que atingiram resposta terapêutica foram randomizados entre os grupos de tratamento ativo com MPH e placebo após um período de uma semana de *washout*<sup>4</sup>. Nesta segunda fase, randomizada e duplo-cega, participaram 136 crianças (65 randomizadas para o grupo MPH e 71 para o grupo placebo). A maioria das crianças do grupo MPH recebeu de 30 a 40 mg do medicamento. O desfecho primário de eficácia avaliado foi sintomatologia geral, avaliada por professores pela escala *Conners' ADHD/DSM-IV Scale for teachers (CADS-T)*. Como desfechos secundários foram avaliados: gravidade dos sintomas, melhora clínica avaliados por investigador por meio da Escala de Impressão Clínica Global (CGI - do inglês, *Clinical Global Impression*) e sintomas de desatenção e hiperatividade/ impulsividade avaliados pelos pais pela escala *Conners' ADHD/DSM-IV Scale for parents (CADS-P)*. Desfechos de segurança incluíram avaliação de EAs e monitoramento de sinais vitais, peso, altura e performance de avaliações físicas.

O estudo de **Findling et al., 2006**<sup>51</sup> comparou duas apresentações de MPH de liberação imediata e placebo em termos de eficácia e segurança em três semanas de tratamento. Na presente análise, considerou-se apenas a comparação entre MPH de liberação imediata, administrada duas vezes ao dia, e placebo, dado que a outra apresentação não está atualmente disponível no Brasil. Trata-se de um ECR de fase III multicêntrico, paralelo e duplo-cego que incluiu um total de 327 crianças de seis a 12 anos, que foram randomizadas para três braços de tratamento. Para as opções de tratamento de interesse, 46 crianças foram alocadas no grupo placebo e 133 no grupo de MPH de liberação imediata. Estas crianças deveriam estar recebendo dose estável de MPH pelas últimas três semanas, não poderiam ter comorbidades psiquiátricas que requeressem tratamento ou QI inferior a 80. Os desfechos de eficácia avaliados foram: mudança no componente da escala de Iowa *Conners' de desatenção e hiperatividade* avaliados por pais e professores, melhora clínica e de gravidade da sintomatologia (pela escala CGI para investigadores e *Parent Global Assessment – PGA – para pais*).

<sup>4</sup> Período de tempo que um participante de ensaios clínicos é retirado de um medicamento do estudo para eliminar os possíveis efeitos residuais.



O estudo de **Findling et al., 2008**<sup>52</sup> comparou duas apresentações de MPH de liberação prolongada ao placebo quanto à eficácia e à segurança em sete semanas de tratamento. Apenas uma apresentação (OROS<sup>®</sup>) está disponível no Brasil, de modo que a avaliação da evidência ocorreu apenas para a comparação entre esta apresentação e o placebo. Trata-se de um ECR de fase III, multicêntrico, paralelo, que incluiu 282 crianças com TDAH virgens de tratamento ou com resposta conhecida a medicamentos estimulantes. Os participantes tinham média de idade de 8,8 anos (DP=1,94) e a maioria apresentava o subtipo combinado de TDAH. Dentre os tratamentos de interesse, 89 crianças foram randomizadas para o grupo MPH e 85 para o grupo placebo. A maioria dos participantes que receberam MPH utilizou doses entre 36 mg (32,4%) e 54 mg (44,1%) por um período de sete semanas. Aqueles que completaram pelo cinco semanas de tratamento poderiam participar da fase de extensão do estudo, cujos resultados não foram reportados. Os desfechos avaliados incluíram sintomatologia avaliada pelo investigador, professores e pelos pais pelos escores da escala *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale, version IV (ADHD-RS-IV)*, melhora clínica pela escala CGI e eventos adversos.

O estudo unicêntrico de fase III, duplo cego, controlado por placebo de **Rapport et al., 1994**<sup>53</sup> incluiu 76 crianças com diagnóstico de TDAH (média de idade 8,51 anos). Foi usado o desenho de estudo cruzado para avaliar os efeitos agudos do MPH de liberação imediata em quatro níveis de dose (5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg) comparado a placebo. Cada participante recebeu as quatro possíveis doses de MPH e placebo, em ordens aleatórias. As crianças foram observadas nas salas de aula regulares por intervalos de 20 minutos, três dias por semana, durante seis semanas. As observações foram concluídas durante as horas da manhã devido ao curso de tempo-resposta comportamental do MPH e começaram de 1,5 a 2 horas depois que as crianças com TDAH receberam seus medicamentos matinais. Durante cada período de observação, as crianças completavam seu trabalho acadêmico habitual designado pelo professor da sala de aula (por exemplo, planilhas de matemática ou artes da linguagem). Os desfechos analisados após seis semanas foram atenção das crianças, *performance* acadêmica em atividades escolares compatíveis com a idade e comportamento em ambientes regulares de sala de aula.

O estudo unicêntrico de **Rapport et al., 2008**<sup>54</sup> avaliou a eficácia e segurança do MPH de liberação imediata em quatro doses (5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg) comparada ao placebo em um ECR (*crossover*). Foram randomizadas 76 crianças com diagnóstico de TDAH (média de idade de 8,5 anos) que receberam sete dias de placebo e seis dias consecutivos com cada uma das doses (24 dias). Após a coleta de dados da linha de base (primeira semana), os pais receberam medicamentos em envelopes com dose única para uma semana (isto é, placebo, 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg). Este procedimento continuou até que cada criança recebeu todas as doses por seis dias consecutivos. Todas as mudanças de dose semanais ocorreram aos domingos (ou seja, nenhuma cápsula foi administrada aos sábados) para permitir o período de *washout*<sup>5</sup> e controlar possíveis efeitos de recuperação/transição. O acompanhamento dos pacientes

---

<sup>5</sup> Período de tempo que um participante de ensaios clínicos é retirado de um medicamento do estudo para eliminar os possíveis efeitos residuais.

teve duração total de cinco semanas. Os desfechos avaliados foram queixas físicas e comportamentais relacionadas ao tratamento com MPH e a ocorrência de EAs.

**Schulz et al., 2010**<sup>55</sup> incluíram 147 crianças com TDAH (idades entre 6 e 14 anos) em um ECR multicêntrico *crossover* para avaliar a eficácia do MPH SODAS® 20mg e do Medikinet Retard® 20 mg (não disponível no Brasil) comparados ao placebo. O desenho do estudo consistiu em uma fase de pré-randomização e três períodos de tratamento de sete dias cada, sendo que todos os pacientes receberam os três medicamentos. As avaliações foram realizadas em cinco horários diferentes (1,5; 3,0; 4,5; 6,0 e 7,5 horas), após a ingestão do medicamento, no sétimo dia de cada intervenção. Nenhum período de *washout*<sup>6</sup> foi realizado devido à curta meia-vida de todos os agentes que não levam a acúmulo relevante. Os pacientes foram acompanhados por um período de sete semanas. Os desfechos avaliados foram comportamento geral, comportamento infantil prolongado e *performance* acadêmica (teste de matemática e jogos de nomes) pelos escores da escala *Swanson, Kotkin, Angler, M-Flynn, and Pelham* (SKAMP) e eventos adversos.

**Simonoff et al., 2013**<sup>56</sup> incluíram 122 crianças de 7 a 15 anos com TDAH em um ECR unicêntrico, duplo-cego, no qual os participantes receberam placebo ou tratamento ativo. Aqueles que usavam tratamento ativo podiam continuar o tratamento com MPH, incluindo alternância de dose e formulação. A intervenção consistiu em MPH de liberação imediata em três doses: 0,5 mg/kg (baixa), 1,0 mg/kg (média) e 1,5 mg/kg (alta) usados por 16 semanas. Em uma fase inicial, todos os pacientes passaram por procedimento de titulação de dose, com definição da dose ótima para cada paciente. Foram randomizadas 61 crianças para o grupo placebo (média de idade = 138 meses [DP=28]) e 61 para o grupo MPH (média de idade = 130 meses [DP=29]). Dentre os pacientes randomizados para o grupo MPH, a maioria recebeu dose alta de MPH (45,9%). As medidas de desfecho primárias (déficit de atenção) e secundárias (sintomatologia) para este estudo foram avaliadas após o término do tratamento, com seguimento total de 16 semanas pela *Index of the Conners Rating Scale-Short Version* e CGI.

O estudo de **Tucha et al., 2006**<sup>57</sup> investigou 58 crianças (7-14 anos) diagnosticadas com TDAH sem comorbidades psiquiátricas. O estudo unicêntrico utilizou um delineamento cruzado, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, no qual crianças com TDAH foram avaliadas tanto no tratamento usual com MPH (média = 19 mg; variação = 10-50 mg) quanto após a retirada do medicamento, em que as crianças receberam placebo. A ordem dos tratamentos foi designada aleatoriamente (29 crianças por grupo) e nenhuma fase de titulação de dose foi necessária, pois os participantes utilizaram suas doses e apresentações usuais. Na condição sob medicação, a avaliação neuropsicológica da atenção foi realizada aproximadamente 1 h após a administração da medicação usual. O período de 1 h pós-droga, antes do teste, foi escolhido para garantir a eficácia do tratamento com MPH em crianças com TDAH. A bateria de testes consistia em tarefas

---

<sup>6</sup> Período de tempo que um participante de ensaios clínicos é retirado de um medicamento do estudo para eliminar os possíveis efeitos residuais.

de tempo de reação, incluindo medidas de alerta, vigilância, atenção dividida, flexibilidade e aspectos da atenção seletiva, como atenção concentrada, inibição e integração de informações sensoriais.

O estudo de **Wilens et al., 2006**<sup>58</sup> avaliou eficácia e tolerabilidade do MPH do sistema oral de liberação osmótica (OROS®). Trata-se de um ECR multicêntrico, paralelo e duplo-cego em que, inicialmente, 220 adolescentes (média de idade de 14,6 anos) foram submetidos à titulação de dose (18, 36, 54 e 72 mg) para identificar dosagens de MPH OROS® que melhoraram os sintomas de acordo com critérios predefinidos. Todos os participantes receberam as três doses por um período médio de sete dias (DP=2,0). Os indivíduos que completaram com sucesso a fase de titulação da dose (n = 177) (tolerados e responderam ao tratamento e aderiram ao protocolo) foram randomizados para receber duas semanas de tratamento com sua dose ideal individualizada (n=87) ou placebo (n=90). A maioria recebeu doses entre 36 mg e 72 mg (93%) por um período de duas semanas e o seguimento médio foi de oito semanas. Os desfechos de eficácia considerados foram melhora clínica (avaliada pela escala CGI), percepção de eficácia do tratamento (pela escala *Global Assessment of Effectiveness*), sintomatologia (pelas escalas de *Conners'* e *ADHD-RS-IV*, comportamentos conflituosos (pela escala *Child Conflict Index – CCI*). Desfechos de segurança incluíram alterações de frequência cardíaca e pressão arterial.

No ECR multicêntrico de **Wolraich et al., 2001**<sup>59</sup> crianças com TDAH com idades entre 6 e 12 anos foram randomizadas para receber placebo (n = 90), MPH de liberação imediata três vezes ao dia (administrado a cada 4 horas; n = 97) ou MPH de liberação prolongada (OROS®) uma vez ao dia (n = 95) em um estudo duplo-cego de 28 dias. Todos os pacientes começaram com dose de MPH OROS® 18 mg por dia, sendo foi aumentada para 36 mg por dia e depois para 54 mg por dia, conforme necessário. A dose diária total média para pacientes do grupo locais foi de 29,5 mg por dia (0,9-0,4 mg/kg/d) para MPH de liberação imediata e 34,3 mg por dia (1,1-0,5 mg/kg/d) para MPH OROS®. Após a fase inicial de titulação e randomização, os pacientes foram acompanhados por 28 dias, correspondentes ao tempo da fase duplo-cega. Os desfechos avaliados foram os sintomas de TDAH pelas escalas: *IOWA Conners'*, *Conners' Parent Rating Scale* (versão curta), *Parent Stress Index* (versão curta); Escala Visual Analógica para brincadeiras sociais; Impressão Global Clínica – pela escala CGI. Além disso, os eventos adversos foram investigados.

#### LIDESXANFETAMINA VS. PLACEBO

O estudo de **Biederman et al., 2007**<sup>62</sup> avaliou a eficácia e segurança da LDX em três doses (30 mg, 50 mg e 70 mg) comparada ao placebo em um ECR paralelo de fase III e multicêntrico. Neste estudo foram incluídas crianças com TDAH do subtipo combinado e hiperativo/impulsivo com um escore basal na escala de classificação de TDAH  $\geq 28$  (*ADHD – RS – IV*, do inglês *Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder Rating Scale, version IV*). Este estudo foi conduzido em três fases

por um período de aproximadamente seis semanas: a) *Screening* de pacientes elegíveis (uma semana); b) *Washout*<sup>7</sup> de drogas psicoativas (uma semana); e c) Tratamento randomizado e duplo-cego (quatro semanas). Na fase pós-randomização, participaram 290 crianças com média de idade de 9,0 (DP=1,8) anos, divididas em quatro grupos: LDX 30 mg (n=71), LDX 50 mg (n=74), LDX 70 mg (n=73) e placebo (n=72). Os desfechos de eficácia foram avaliados em até seis semanas e incluíram sintomatologia avaliada por professores e pais por meio da escala CADS e melhoria clínica, avaliada pela escala CGI.

O estudo de **Findling et al., 2011**<sup>40</sup> teve como objetivo avaliar a segurança e a eficácia da LDX comparada ao placebo em adolescentes (13 a 17 anos) com sintomas moderados de TDAH. Foi um ECR de fase III, paralelo e multicêntrico, em que os participantes poderiam ser randomizados para um dos seguintes grupos: LDX em doses de 30 mg/dia (n=78), 50mg/dia (n=77), 70 mg/dia (n=78) ou placebo (n=79). A intervenção ocorreu por um período de três semanas, com possível aumento de dose e uma semana de manutenção do tratamento. O seguimento dos pacientes foi de quatro semanas. Os desfechos de eficácia avaliados foram sintomatologia, melhora clínica pela escala CGI e qualidade de vida pelo instrumento YQOL (do inglês, *Youth Quality of Life*).

**Coghill et al., 2013**<sup>63</sup> avaliaram a eficácia e a segurança da LDX comparada ao placebo e ao MPH de liberação prolongada OROS<sup>®</sup> em 336 crianças e adolescentes (6 - 17 anos) com TDAH com sintomas moderados, porém sem comorbidades psiquiátricas que apresentassem sintomatologia importante. Este ECR multicêntrico de fase III teve duração de sete semanas e foi realizado em cinco fases: a) *washout*<sup>7</sup> inicial (3 - 42 dias); b) período de otimização de dose (quatro semanas); c) período de manutenção da dose (três semanas); d) *washout*<sup>7</sup> imediato (uma semana); e e) visita de avaliação de segurança. Dentre os 336 participantes, 113 foram randomizados para o grupo LDX (dose média de 53,8 mg/dia [DP=15,6]); 112 para o grupo MPH OROS<sup>®</sup> (dose média de 45,4 mg/dia [DP=12,7]); e 111 para o grupo placebo. A eficácia foi medida pela sintomatologia da doença e melhora clínica pelas escalas ADHD-RS-IV e CGI, respectivamente. A segurança dos tratamentos foi avaliada por meio da ocorrência de EAs.

**Wigal et al., 2009**<sup>64</sup> incluíram 117 crianças de 6 a 12 anos com TDAH em ECR multicêntrico de fase III, *crossover* e duplo-cego para avaliar a eficácia da LDX. Após uma fase inicial de otimização de dose (30, 50, 70 mg/dia) com duração de quatro semanas, seguida por uma fase cruzada, controlada por placebo, sendo que cada participante recebeu LDX e placebo por uma semana, em ordem aleatória. A última fase consistiu em um acompanhamento de 30 dias para avaliação da segurança. A dosagem foi iniciada em 30 mg/dia de LDX e ajustada para a próxima dose disponível em intervalos semanais, até que a dose ideal fosse alcançada. A dose ideal foi definida como a dose que produziu uma redução no escore de ADHD-RS-IV  $\geq$  30% e no escore de melhoria clínica (pela escala CGI) de um ou dois e teve efeitos colaterais

<sup>7</sup> Período de tempo que um participante de ensaios clínicos é retirado de um medicamento do estudo para eliminar os possíveis efeitos residuais.

toleráveis. A tolerabilidade foi determinada pelo investigador, com base na revisão dos EAs e no julgamento clínico. Com base nesses parâmetros, a maioria dos pacientes recebeu a dose de 50 mg/dia (42,7%). As avaliações eram semanais em ambiente escolar a cada duas semanas e acompanhamento de segurança por telefone (30 dias após a randomização). As medidas de eficácia incluíram avaliação comportamental e de interações sociais pela subescala SKAMP-D e pelo teste *Permanent Product Measure of Performance* (PERMP), que consiste na aplicação de um teste de matemática e leva em consideração o número de problemas tentados (PERMP-A) e número de problemas corretos (PERMP-C) para avaliação da atenção e do comportamento em ambiente escolar e da performance acadêmica, respectivamente. As medidas de segurança incluíram EA emergentes do tratamento, exame físico, sinais vitais e eletrocardiogramas (ECG).

#### METILFENIDATO IR VS. METILFENIDATO ER

O estudo de **Pelham et al., 2001**<sup>66</sup> foi um ECR de fase III, duplo-cego e *crossover* que avaliou a eficácia, efetividade, curso de duração e segurança do MPH de liberação prolongada OROS<sup>®</sup> de 70 crianças (entre 6 e 12 anos) com TDAH em uso de doses estáveis de MPH (média de 35 mg/dia), tendo como comparadores MPH de liberação imediata (média de 29 mg/dia) e placebo. Este estudo avaliou as crianças por um período de quatro semanas em ambiente natural, com base em suas atividades cotidianas (em casa e na escola), sendo avaliados por pais e professores; e laboratorial, onde foram submetidos a diversas atividades recreacionais, educativas e de interação social, sendo avaliados pelos investigadores. Todas as crianças receberam o tratamento por uma semana cada, sendo mantidos em sua rotina habitual durante a semana e submetidos às atividades de laboratório aos sábados. Como desfecho primário foi avaliada sintomatologia pela escala IOWA Conners' por pais e professores e SKAMP pelo investigador. Foram feitas também observações sobre o comportamento destas crianças nos contextos já citados anteriormente e avaliados EAs associados a cada tratamento.

**Steele et al., 2007**<sup>61</sup>, em seu ECR multicêntrico de fase III, paralelo e aberto, avaliaram a eficácia e tolerabilidade do MPH de liberação prolongada OROS<sup>®</sup> em relação aos cuidados usuais com MPH de liberação imediata em crianças de 6 a 12 anos com TDAH. Foram randomizadas 147 crianças para os grupos MPH OROS<sup>®</sup> uma vez ao dia (n=72; dose média = 37,8 mg [DP=11,9]) ou cuidados usuais com MPH de liberação imediata (n=73; dose média = 33,3 mg [DP=13,2]). Os indivíduos foram testados para uma dose clinicamente eficaz de qualquer medicamento do estudo durante quatro semanas e mantidos nessa dose por mais quatro semanas, totalizando oito semanas de acompanhamento. Como desfecho primário, avaliou-se a gravidade dos sintomas pela escala *Swanson, Nolan and Pelham – Fourth Edition* (SNAP-IV).

No ECR multicêntrico de fase III de **Wolraich et al., 2001**<sup>59</sup>, crianças com TDAH com idades entre 6 e 12 anos foram randomizadas para receber MPH de liberação imediata três vezes ao dia (administrado a cada quatro horas; n = 97) ou MPH OROS<sup>®</sup> uma vez ao dia (n = 95) em um estudo duplo-cego de 28 dias. Os pacientes foram distribuídos em três níveis



de dose de tratamento (MPH OROS® 18 mg [n=31] / 5 mg MPH de liberação imediata [n=28] por dia; MPH OROS® 36 mg [n=41] / 10 mg MPH de liberação imediata [n=41], MPH OROS® 54 mg [n=22] / 15 mg MPH IR por dia [n=25]), com base em titulação ou conversão do tratamento anterior com MPH; ou placebo (n=89). Os desfechos avaliados foram os sintomas de TDAH pelas escalas: *IOWA Conners*, *Conners Parent Rating Scale* (versão curta), *Parent Stress Index* (versão curta); Escala Visual Analógica para brincadeiras sociais; melhora clínica pela escala CGI e Satisfação dos Pais com o tratamento. Além disso, os eventos adversos foram investigados.

#### METILFENIDATO VS. LISDEXANFETAMINA

O estudo de **Newcorn et al., 2017**<sup>65</sup> reportou resultados de dois ECR multicêntricos (de dose flexível, em que foram feitos incrementos de doses de acordo com a avaliação dos pacientes durante o estudo; e de dose forçada – em que os incrementos de doses foram pré-estabelecidos em protocolo, independentemente da avaliação de resposta dos pacientes) de fase IV, duplo-cegos e paralelos que avaliaram a eficácia e segurança da LDX comparada ao MPH de liberação prolongada (OROS®) e ao placebo. O estudo de dose flexível teve duração total de 13 semanas, divididas nas seguintes fases: a) Recrutamento, triagem e *washout*<sup>8</sup> (quatro semanas), b) Fase duplo-cega (oito semanas, sendo cinco de otimização de dose e três de manutenção da dose), c) Seguimento (uma semana). Nesse estudo, 93 pacientes foram randomizados para o grupo placebo, 186 para o LDX (dose média = 50,1 mg [DP=12,5]) e 185 para o MPH OROS® (dose média = 44,5 mg [DP=12,7]). Já o estudo de dose forçada teve duração de 11 semanas, também dividido em três fases: a) Recrutamento, triagem e *washout*<sup>5</sup> (quatro semanas), b) Fase duplo-cega (seis semanas, sendo quatro de titulação de dose – com aumento forçado – e dois de manutenção da dose) e c) Seguimento (uma semana). A resposta clínica, em ambos os estudos, foi avaliada por meio de mudanças na sintomatologia (avaliada pelo ADHD-RS-IV) e melhora clínica (avaliada pelo CGI). Como desfechos de segurança, foram avaliados eventos adversos e mudanças n sinais vitais e no peso.

#### 8.1.2.2. DESFECHOS DE EFICÁCIA

##### 8.1.2.2.1. SINTOMATOLOGIA

#### METILFENIDATO VS. PLACEBO

No estudo de **Biederman et al., 2003**<sup>50</sup>, observou-se que o grupo que recebeu MPH apresentou melhora estatisticamente significativa na sintomatologia medida pela escala CADS em relação à linha de base. Após duas semanas de tratamento, os pacientes do grupo MPH apresentaram redução de sintomas, enquanto no grupo placebo houve

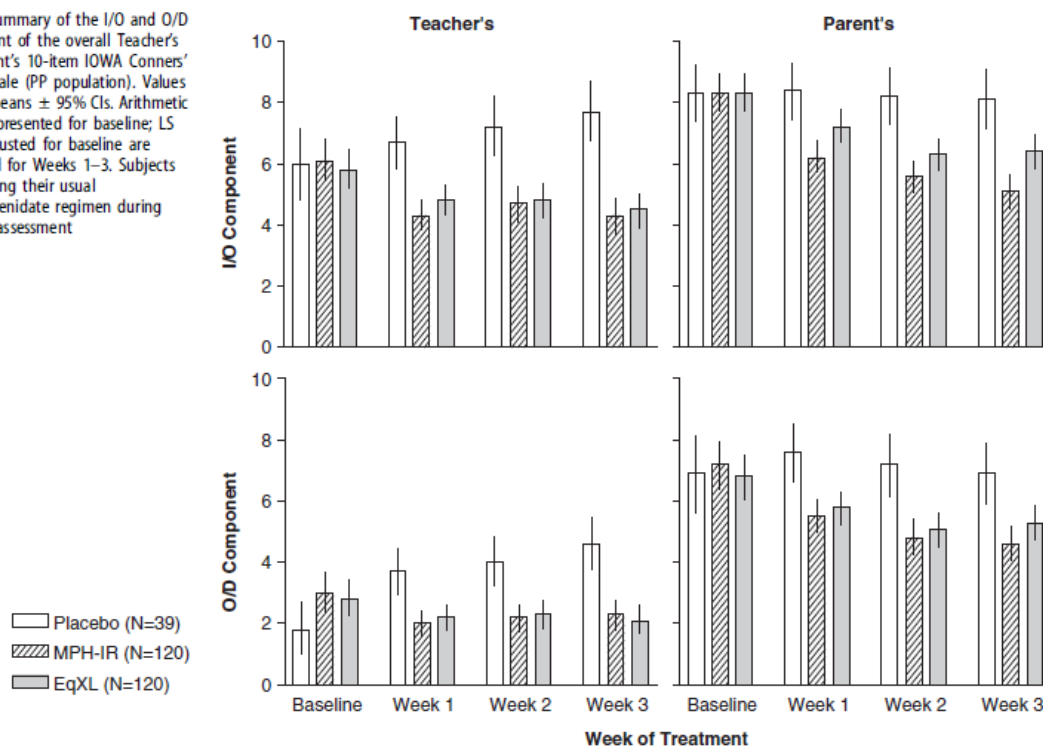
<sup>8</sup> Período de tempo que um participante de ensaios clínicos é retirado de um medicamento do estudo para eliminar os possíveis efeitos residuais.

aumento dos sintomas. Esses resultados foram observados tanto pela avaliação dos professores (-10,7 vs. 2,8,  $p < 0,0001$ ) quanto dos pais (-6,3 vs. 0,5,  $p < 0,0043$ ).

No estudo de **Findling et al., 2006**<sup>51</sup>, observou-se que os escores da escala de Iowa Conners' de desatenção e hiperatividade e de sintomas opostos/desafiadores aumentaram para o grupo placebo ao longo das semanas e foram reduzidos no grupo MPH na avaliação de professores. Estas reduções observadas indicam que houve melhora na sintomatologia daqueles que receberam tratamento ativo e a diferença entre o MPH e placebo atingiu significância estatística ( $p \leq 0,05$ ). Quando avaliados pelos pais, o grupo placebo manteve escores estáveis de desatenção e hiperatividade e de sintomas opostos e desafiadores ao longo das semanas de tratamento, enquanto o grupo MPH apresentou reduções ( $p \leq 0,05$ ). Ainda na avaliação de pais, observou-se que pacientes no grupo placebo apresentaram discreto aumento dos escores após a primeira semana de tratamento, com pequenas reduções ao longo das semanas, tanto para sintomas de desatenção/hiperatividade quanto para os desafiadores/opostos. Já os participantes do grupo MPH apresentaram reduções em três semanas, indicando melhora da sintomatologia. O desempenho entre os dois grupos de tratamento quanto à sintomatologia também foi estatisticamente significativo quando avaliado pelos pais ( $p \leq 0,05$ , **Figura 2**).

**FIGURA 2. ESCORES NA ESCALA DE IOWA CONNERS' PARA DESATENÇÃO E HIPERATIVIDADE AVALIADA POR PROFESSORES E PAIS NO INÍCIO DO ESTUDO E NAS SEMANAS 1 A 3 (FONTE: FINDLING ET AL., 2006).**

**Fig. 1** Summary of the I/O and O/D component of the overall Teacher's and Parent's 10-item IOWA Conners' Rating Scale (PP population). Values are the means  $\pm$  95% CIs. Arithmetic mean is presented for baseline; LS mean adjusted for baseline are presented for Weeks 1–3. Subjects were taking their usual methylphenidate regimen during baseline assessment





No estudo de **Findling et al., 2008**<sup>52</sup>, observou-se que o grupo que recebeu MPH de liberação prolongada apresentou melhora estatisticamente significativa dos sintomas quando comparado ao placebo, representada pelos escores da escala ADHD-RS-IV (média dos mínimos quadrados - MMQ [IC 95%] = -13,3 [-15,6 a -7,1],  $p < 0,0001$ ). A redução de sintomas comportamentais pela manhã e à tarde avaliados por pais e professores também foi maior no grupo que recebeu MPH de liberação prolongada comparada ao placebo pelas escalas de Conners' para pais e para professores (Pais - manhã: diferença = -9,2, IC 95%: [-15,4 a -3,1],  $p < 0,0032$ ; tarde: diferença = -7,0, IC 95%: [-13,3 a -0,3],  $p < 0,0288$ / Professores - manhã: diferença = -9,2, IC 95%: [-15,4 a -3,1],  $p < 0,0032$ ; tarde: diferença = -7,0, IC 95%: [-13,3 a -0,3],  $p < 0,0288$ ). Maior proporção de pacientes que recebeu tratamento ativo apresentou melhora dos sintomas em relação ao placebo quando avaliados pelo investigador (66,3% vs. 23,5%, respectivamente,  $p < 0,0001$ ) e pelos pais (60,7% vs. 24,7%, respectivamente,  $p < 0,0001$ ).

No estudo de **Rapport et al., 1994**<sup>53</sup> a atenção das crianças (em tarefa), a *performance* acadêmica e o comportamento em sala de aula foram melhores e estatisticamente significante em todas as condições de medicação ativa em relação à linha de base e ao placebo ( $p < 0,001$ ). As doses de 10 mg, 15 mg e 20 mg resultaram em melhora estatisticamente significante para as três medidas em sala de aula em comparação com a dose de 5 mg ( $p < 0,0001$ ). A atenção das crianças também foi melhor e estatisticamente significante sob a dose de 20 mg em comparação com a dose de 10 mg ( $p < 0,0001$ ) e 15 mg ( $p < 0,01$ ). Nenhuma diferença adicional entre as doses foi significativa. As crianças concluíram uma porcentagem maior de atividades escolares recebendo 10 mg, 15 mg e 20 mg de MPH em comparação com a linha de base, placebo e MPH 5 mg ( $p < 0,001$ ).

No estudo de **Rapport et al., 2008**<sup>54</sup> observou-se que houve redução da gravidade tanto das queixas físicas e comportamentais quanto dos sintomas emergentes após o tratamento. Estas reduções da condição basal para o tratamento com MPH de liberação imediata foram estatisticamente significantes, e foram de magnitude suficiente para serem consideradas clinicamente significativas (redução de 27% a 62%, valores de  $p$  não reportados). Também foram observadas reduções significativas nos endossos de sintomas entre placebo e MPH para classificações dos pais, que refletem características centrais/ secundárias do TDAH (por exemplo, sentado, dificuldade no relacionamento com os pares). Não foram observadas diferenças significativas entre as quatro doses ativas de MPH para crianças (valor de  $p$  não reportado).

No estudo de **Schultz et al., 2010**<sup>55</sup>, a diferença entre os escores SKAMP para o grupo MPH SODAS® em comparação ao placebo foi estatisticamente significante para todas as medidas ( $p < 0,0001$ ). No grupo placebo, o escore SKAMP combinado se deteriorou continuamente até 4,5 horas após a ingestão do medicamento, permanecendo estável posteriormente, mas com um nível de gravidade aumentado em comparação com o valor basal. Os testes de matemática seguiram um padrão semelhante, com aumento do número de problemas de matemática resolvidos corretamente nos

dois grupos de tratamento ativo, em comparação com uma piora no grupo placebo. A eficácia máxima foi novamente atingida às 3 horas, diminuindo posteriormente (1,5 horas: MPH=128,7, PLA=104,9,  $p<0,0001$ ; 3,0 horas: MPH=135,7, PLA=101,6,  $p<0,0001$ ; 4,5 horas: MPH=122,2, PLA=91,7,  $p<0,0001$ ). A média de comportamento social positivo permaneceu estável no grupo de tratamento ativo (0,04 [DP=5,27] e diminuiu no grupo placebo (-2,44 [DP=5,96]), valor de  $p=NR$ . O MPH melhorou o comportamento perturbador em comparação com a visita de triagem (média=-8,8 [DP=21,9]), enquanto nenhuma alteração foi observada no grupo placebo (média=0,6 [DP=25,3]), valor de  $p=NR$ .

No estudo de **Simonoff et al., 2013**<sup>56</sup>, o MPH foi estatisticamente significante superior ao placebo com magnitudes de efeito de 0,39 (IC 95%: [0,09 a 0,70];  $p=0,011$ ) pela avaliação de pais e de 0,52 (IC 95%: [0,23 a 0,82];  $p=0,001$ ) pela avaliação de professores para o *Index of the Conners Rating Scale-Short Version*.

No estudo de **Wilens et al., 2006**<sup>58</sup> foi observada uma redução estatisticamente significante ( $p=0,001$ ) na Escala de Classificação de TDAH avaliada pelo investigador, a principal medida de eficácia no tratamento com MPH ER OROS<sup>®</sup> (diferença média, DM = -14,93 [DP=10,72]) em comparação com o placebo (DM=-9,58 [DP=9,73]). Achados semelhantes foram observados com as medidas dos pais (MPH: DM=-14,00 [DP=10,31]; PLA: -10,14 [DP=10,00],  $p=0,008$ ) e adolescentes (MPH: DM=-31,70 [DP=28,96]; PLA: -18,70 [DP=26,94],  $p=0,001$ ).

No estudo de **Wolraich et al., 2001**<sup>59</sup> as crianças dos grupos MPH ER OROS<sup>®</sup> e MPH IR mostraram reduções significativamente maiores nos principais sintomas de TDAH do que as crianças que receberam placebo. Este resultado foi observado tanto no final da semana 1 quanto no final do tratamento, com base nas classificações médias dos professores e pais da IOWA Conners'. Ao final do estudo, os escores médios de desatenção e hiperatividade em relação à linha de base foram de 5,98 (DP=3,91), 6,35 (DP=4,31) e 9,77 (DP=4,02) para MPH ER OROS<sup>®</sup>, MPH IR e placebo, respectivamente, na avaliação pelos professores e de 6,29 (DP=3,54), 6,17 (DP=3,19), 10,11 (DP=3,92), respectivamente, na avaliação pelos pais. MPH IR três vezes ao dia e MPH ER OROS<sup>®</sup> uma vez ao dia não diferiram significativamente em nenhuma comparação direta (semana 1,  $p=0,838$ ; fim do estudo,  $p=0,539$ ).

#### LISDEXANFETAMINA VS. PLACEBO

No estudo de **Biederman et al., 2007**<sup>62</sup>, pacientes em uso de LDX, independentemente da dose recebida (30, 50 ou 70 mg), apresentaram melhora estatisticamente significativa na sintomatologia de TDAH, representado por melhoras na escala ADHD-RS-IV, quando comparados aos que receberam placebo. As maiores mudanças médias relativas ao escore de ADHD-RS-IV ocorreram no grupo que recebeu LDX 70 mg, em relação ao grupo placebo (-26,7 [DP=1,54] e -6,2 [1,56], respectivamente). Quanto às medidas de sintomas comportamentais avaliadas pelos pais, observou-se que, independentemente do horário de avaliação (manhã, tarde ou noite), o grupo que recebeu LDX apresentou melhoras

mais significativas em relação ao placebo. Quando avaliados pela escala CGI, maior proporção de pacientes que receberam tratamento ativo apresentou muita ou bastante melhora quando comparados ao placebo (70% vs. 18%, respectivamente,  $p < 0,001$ ).

No estudo de **Findling et al., 2011**<sup>40</sup>, pacientes nos diferentes grupos de tratamento ativo apresentaram maiores reduções médias (MMQ [SE]) em relação ao grupo placebo: LDX 30 mg: -18,3 (1,25); LDX 50 mg: -21,1 (1,28); LDX 70 mg: -20,7 (1,25); PLA: -12,8 (1,25),  $p \leq 0,0056$ . Maior proporção de pacientes que recebeu LDX, a despeito da dose, apresentou escore de CGI correspondente à normalidade ou à presença de sintomas leves em relação ao grupo placebo (69,1% vs. 39,5%, respectivamente,  $p < 0,0001$ ). No que se refere à qualidade de vida, os grupos apresentaram aumento de dois pontos na escala YQOL, indicando melhora da qualidade. As diferenças observadas entre o *baseline* e o *endpoint* foram estatisticamente significantes para o grupo que recebeu LDX, mas não placebo (valores de  $p$  não fornecidos).

No estudo de **Coghill et al., 2013**<sup>63</sup>, observou-se que os participantes do grupo LDX e MPH apresentaram maior redução dos escores da escala ADHD-RS-IV do que o grupo placebo, indicando melhoria da sintomatologia (MMQ [EP]: LDX: -24,3 [1,2], MPH: -18,7 [1,1]; PLA: -5,7 [1,1]). As alterações nos escores de ADHD – RS – IV da LDX e do MPH, quando comparados ao placebo, apresentaram diferença com significância estatística. Quanto à escala CGI, observou-se que maior proporção de pacientes do grupo LDX e MPH apresentaram melhora estatisticamente significativa em relação ao *baseline* comparado ao placebo 9% [IC 95%] – LDX: 78% [70 a 86]; PLA: 14% [8 a 21]; MPH: 61% [51 a 70]).

No estudo de **Wigal et al., 2009**<sup>64</sup>, comparado com o placebo, a LDX demonstrou eficácia significativamente maior em cada período de pós-dose (1,5 horas a 13 horas), conforme medido pelas escalas SKAMP e PERMP ( $p < 0,005$ ). As diferenças nas MMQ (IC 95%) do LDX versus placebo em 1,5 horas e 13 horas foram -0,45 (-0,62 a -0,28;  $p < 0,0001$ ) e -0,26 (-0,43 a -0,08;  $p < 0,005$ ), respectivamente. A diferença da pontuação média nas MMQ (IC 95%) do LDX versus placebo foi de -0,74 (-0,85 a -0,63;  $p < 0,0001$ ). Os resultados para PERMP-A e PERMP-C também foram consistentes com os resultados do SKAMP-D.

#### METILFENIDATO IR VS. METILFENIDATO ER

No estudo de **Pelham et al., 2001**<sup>66</sup>, observou-se diferença estatisticamente significativa entre MPH ER OROS® e MPH IR somente quando se considerou sintomatologia pela avaliação dos pais por meio da escala IOWA Conners'. Pacientes que receberam MPH ER OROS® apresentaram maior redução de sintomas de desatenção/hiperatividade quando comparado ao MPH IR (média [DP]: 4,78 [2,86] vs. 5,93 [3,09], respectivamente,  $p < 0,05$ ). Quanto à frequência de diferentes tipos de comportamentos, observou-se que maior proporção média de participantes que recebeu MPH obedeceu às regras comparado ao placebo (MPH IR: 60,2% (DP=22,3); MPH ER: 61,3% (23,2%), MPH

vs. PLA:  $p < 0,05$ ). A proporção de pacientes que apresentou comportamentos negativos (falta de *compliance*, interrupção, reclamações, problemas de conduta e verbalizações negativas) foi maior quando administrado placebo.

No estudo de **Steele et al., 2007**<sup>61</sup>, o grupo que recebeu MPH ER OROS<sup>®</sup> apresentou superioridade estatisticamente significativa ao IR-MPH na taxa de remissão com base nos 18 sintomas de TDAH ( $p = 0,0002$ ,  $X^2 = 13,8$ ,  $df = 1$ ) e gravidade dos sintomas de TDAH e TDO ( $p = 0,004$ ,  $F = 8,4$ ,  $df = 1.127$ ), bem como nas seguintes avaliações secundárias: *IOWA Conners*, *Conners Parent Rating Scale* (versão curta), *Parent Stress Index* (versão curta); Escala Visual Analógica para brincadeiras sociais; Impressão Global Clínica - Gravidade.

No estudo de **Wolraich et al., 2001**<sup>59</sup> as crianças dos grupos MPH ER OROS<sup>®</sup> e MPH IR mostraram reduções significativamente maiores nos principais sintomas de TDAH do que as crianças que receberam placebo. Este resultado foi observado no final da semana 1 quanto no final do tratamento, com base nas classificações médias dos professores e pais da *IOWA Conners*'. MPH IR três vezes ao dia e MPH ER OROS<sup>®</sup> uma vez ao dia não diferiram significativamente em nenhuma comparação direta.

#### METILFENIDATO VS. LISDEXANFETAMINA

No estudo de dose flexível reportado em **Newcorn et al., 2017**<sup>65</sup>, observou-se que tanto a LDX quanto o MPH foram superiores ao placebo na redução dos escores de ADHD-RS-IV, que mensura sintomatologia (diferenças de tratamento - MMQ [IC 95%]: LDX vs. PLA: -12,2 [-15,1 a -9,4,  $p < 0,0001$ ] e MPH vs. PLA: -10,1 [-13,0 a -7,3],  $p < 0,0001$ ). Quando comparados entre si, os tratamentos ativos não apresentaram diferenças com significância estatística (diferenças de tratamento - MMQ [IC 95%]: -2,1 [-4,3 a 0,2],  $p = 0,0717$ ). Em relação à melhora clínica, mais pacientes recebendo LDX e MPH apresentaram melhora comparados ao placebo (83,1%, 81% e 34,8%, respectivamente).

Similarmente, no estudo de dose forçada, também reportado no estudo de **Newcorn et al., 2017**<sup>65</sup>, o grupo que recebeu LDX apresentou maior redução média dos sintomas quando comparado ao MPH e ao placebo (MMQ [IC 95%]: -3,4 [-5,4 a -1,3],  $p = 0,0013$  e -8,5 [-11,0 a -6,0],  $p < 0,0001$ , respectivamente). Ademais, o grupo MPH também apresentou maior redução medida de sintomatologia em relação ao placebo (MMQ [IC95%]: -5,1 [-7,6 a -2,6],  $p < 0,0001$ ). A redução de sintomas também foi maior no grupo que recebeu LDX ou MPH, comparado ao placebo (81,4%, 71,3% e 50%, respectivamente).

#### 8.1.2.2.2. MELHORA CLÍNICA

##### METILFENIDATO VS. PLACEBO

No estudo de **Biederman et al., 2003**<sup>50</sup>, observou-se que maior proporção de pacientes em uso de MPH apresentou melhora clínica quando avaliada pelo CGI-I comparados ao grupo placebo (69,8% vs. 40%,  $p=0,0009$ ).

**Findling et al., 2006**<sup>51</sup> reportaram que, em geral, 58,4% dos pacientes em uso de MPH e 18,5% do grupo placebo apresentaram melhora clínica. Quando se considerou apenas aqueles pacientes que apresentaram bastante ou muita melhora, de acordo com a escala CGI, esses resultados foram observados para 31,7% dos pacientes que receberam MPH e 13,2% dos que receberam placebo. Para estas duas categorizações, os resultados tiveram significância estatística ( $p<0,01$ ).

No estudo de **Findling et al., 2008**<sup>52</sup>, observou-se que maior proporção de pacientes que recebeu MPH de liberação prolongada (OROS<sup>®</sup>) apresentou melhora dos sintomas em relação ao placebo quando avaliados pelo investigador (66,3% vs. 23,5%, respectivamente,  $p<0,0001$ ) por meio da escala CGI e pelos pais (60,7% vs. 24,7%, respectivamente,  $p<0,0001$ ), pela escala PGA.

No estudo de **Simonoff et al., 2013**<sup>56</sup>, observou-se que quatro das 57 (7%) crianças que receberam placebo versus 24 das 61 (40%) que receberam MPH apresentaram melhora quando avaliadas pelo CGI-I (valor de  $p=NR$ ).

No estudo de **Wilens et al., 2006**<sup>58</sup> foi observada uma redução na Escala de Classificação de TDAH avaliada pelo investigador, a principal medida de eficácia no tratamento com MPH ER OROS<sup>®</sup> em comparação com o placebo. Achados semelhantes foram observados com as medidas dos pais e adolescentes. Com base na pontuação da subescala de melhora da Impressão Global Clínica, 52% dos indivíduos no grupo MPH ER OROS<sup>®</sup> melhoraram em comparação com 31% que receberam placebo.

No estudo de **Wolraich et al., 2001**<sup>59</sup> 46,7% e 47,2% das crianças dos grupos MPH ER OROS<sup>®</sup> e MPH IR classificação “melhor” ou “muito melhor” em termos de melhora clínica após o tratamento. Dentre as crianças do grupo placebo, somente 16,7% obtiveram esta classificação (tratamento ativo vs. placebo,  $p<0,001$ ).

#### LISDEXANFETAMINA VS. PLACEBO

No estudo de **Biederman et al., 2007**<sup>62</sup>, maior proporção de pacientes que receberam tratamento ativo apresentou melhora ou muita melhora quando comparados ao placebo (70% vs. 18%, respectivamente,  $p<0,001$ ).



No estudo de **Findling et al., 2011**<sup>40</sup>, pacientes nos diferentes grupos de tratamento ativo apresentaram maiores reduções médias (MMQ [SE]) em relação ao grupo placebo: LDX 30 mg: -18,3 (1,25); LDX 50 mg: -21,1 (1,28); LDX 70 mg: -20,7 (1,25); PLA: -12,8 (1,25),  $p \leq 0,0056$ . Maior proporção de pacientes que recebeu LDX, a despeito da dose, apresentou escore de CGI correspondente à normalidade ou à presença de sintomas leves em relação ao grupo placebo (69,1% vs. 39,5%, respectivamente,  $p < 0,0001$ ). No que se refere à qualidade de vida, os grupos apresentaram aumento de dois pontos na escala YQOL, indicando melhoria da qualidade. As diferenças observadas entre o *baseline* e o *endpoint* foram estatisticamente significantes para o grupo que recebeu LDX, mas não placebo (valores de p não fornecidos).

No estudo de **Coghill et al., 2013**<sup>63</sup>, observou-se maior proporção de participantes dos grupos lisdexanfetamina e MPH ER OROS<sup>®</sup> apresentaram melhora ou muita melhora comparado ao placebo quando avaliados pela escala CGI (78%, 61% e 14%, respectivamente). Os resultados foram estatisticamente significantes para as comparações entre os tratamentos ativos e o placebo ( $p < 0,001$ ). A comparação entre ambos os tratamentos ativos, entretanto, não foi apresentada.

#### METILFENIDATO IR VS. METILFENIDATO ER

No estudo de **Steele et al., 2007**<sup>61</sup>, 83% dos participantes que receberam MPH ER OROS<sup>®</sup> e 62% dos que receberam MPH IR apresentaram-se melhores ou muito melhores quando avaliados pela escala CGI (valor de  $p = \text{NR}$ ).

Embora **Wolraich et al., 2001**<sup>59</sup> tenham reportado as porcentagens de pacientes que apresentaram melhora ou muita melhora segundo avaliação pela escala CGI (MPH ER OROS<sup>®</sup>: 46,7% e MPH IR: 47,2%), os autores não apresentaram o valor p da comparação entre os tratamentos ativos.

#### METILFENIDATO VS. LISDEXANFETAMINA

No estudo de dose flexível reportado em **Newcorn et al., 2017**<sup>65</sup> observou-se que mais pacientes recebendo LDX e MPH apresentaram melhora clínica comparados ao placebo (83,1%, 81% e 34,8%, respectivamente). Similarmente, no estudo de dose forçada, também reportado no estudo de **Newcorn et al., 2017**<sup>65</sup>, a melhora clínica também foi maior no grupo que recebeu LDX ou MPH, comparado ao placebo (81,4%, 71,3% e 50%, respectivamente).

### 8.1.2.3. DESFECHOS DE SEGURANÇA

#### METILFENIDATO VS. PLACEBO

No estudo de **Biederman et al., 2003**<sup>50</sup>, observou-se que a frequência de EAs foi semelhante entre os grupos MPH e PLA (24,6% vs. 23,9%, respectivamente). Entretanto, quando foram reportados os dados de EA provavelmente relacionados à droga, observou-se que a frequência no grupo MPH foi maior do que no PLA (9,2% e 4,2%, respectivamente). Os EAs mais comumente citados no grupo MPH foram anorexia, cefaleia e insônia, enquanto no PLA, foram dor de garganta, cefaleia e vômitos. Após a randomização, apenas sete participantes abandonaram o tratamento, sendo as principais causas a ocorrência de eventos adversos e a percepção de efeitos terapêuticos insatisfatórios.

No estudo de **Findling et al., 2006**<sup>51</sup>, observou-se que maior proporção de pacientes que recebeu placebo apresentou EAs comparados ao grupo MPH (82,6% vs. 53,4%,  $p = \text{NR}$ ). A comparação entre grupos evidenciou que houve diferença com significância estatística para TDAH, aumento de apetite, *rash* e infecções virais não especificadas e tiques. Dentre os EAs observados, 35,4% dos EA no grupo MPH foram considerados relacionados ao medicamento. Cerca de 15% dos pacientes foram retirados do estudo pós-randomização, dos quais 21,4% foram excluídos por não se adequarem a todos os critérios de elegibilidade. A retirada dos demais pacientes pode ter ocorrido por mais de uma razão, sendo elas: exacerbação da doença e EA (MPH: 9,5%; PLA: 33%), não adesão ao protocolo (MPH: 5%), retirada de consentimento pelo participante/ guardião legal (MPH: 11,9%; PLA: 16,7%), decisão médica (MPH: 2,4%; PLA: 11,9%) e perda de seguimento (MPH: 2,4%).

No estudo de **Findling et al., 2008**<sup>52</sup>, observou-se que 69,2% dos pacientes que receberam MPH de liberação prolongada apresentaram pelo menos um EA comparado a 57,6% no grupo placebo. Os principais eventos observados no grupo de tratamento ativo foram redução de apetite (18,7%), vômitos (9,9%), insônia, náusea e redução de peso (7,7% cada). Já no grupo placebo, redução de apetite, vômitos e insônia foram os principais EA reportados. Maior proporção de pacientes no grupo placebo descontinuou o estudo comparado ao MPH (62,3% vs. 27,5%, respectivamente). As principais razões para descontinuação foram participação a longo prazo (não definida pelo autor) e retirada de consentimento.

No estudo de **Rapport et al., 2008**<sup>54</sup>, as crianças que reportaram maior proporção/número de queixas físicas foram relacionadas ao uso de psicoestimulante na linha de base, em relação ao placebo e diferentes dosagens de MPH (todas  $p < 0.05$ ). Não surgiram diferenças significativas entre os diferentes regimes de MPH. As respostas dos pais mostraram um padrão semelhante de resultados. Mais queixas físicas e comportamentais foram relatadas na linha de base em relação a 5 mg e 20 mg de MPH (ambos  $p < 0.05$ ).

No estudo de **Schulz et al., 2010**<sup>55</sup> todos os medicamentos foram bem tolerados ao longo do estudo. Nenhum paciente desistiu devido a EAs. Apenas um EA grave foi relatado: um caso de apendicite aguda durante o tratamento. Este EA foi considerado não relacionado ao tratamento pelo investigador e o paciente apresentou uma recuperação completa. Quatro EAs foram relatados como "graves" e relacionados a medicamentos (dois casos de "comportamento agressivo" e



um caso de falta de atenção no grupo placebo). Dos 147 participantes estudo, 90 pacientes (61%) apresentaram pelo menos um EA. Os EAs ocorreram no tratamento com placebo em 38 pacientes (26%), no MPH SODAS® em 44 pacientes (30%). Assim, as taxas de EA parecem ser semelhantes, apesar de não ter sido reportado o valor de p para diferença entre os grupos. Foram relatados menos distúrbios gastrointestinais no placebo do que em qualquer um dos dois tratamentos ativos.

No estudo de **Simonoff et al., 2013**<sup>56</sup> as crianças em uso de MPH apresentaram maior probabilidade de relatarem aos pais dificuldades para dormir (MPH: 21%, PLA:3%,  $p<0,01$ ) e falta de apetite (MPH:15%, PLA:2%,  $p=0,02$ ), mas os outros EAs relatados pelos pais mostraram diferenças não significativas. Não houve diferenças entre os grupos na alteração média no pulso (1,43, IC95%: (-3,38 a 6,24),  $p=0,556$ ) ou pressão arterial sistólica (3,11, IC 95%: (-1,81 a 8,02),  $p=0,213$ ) e diastólica (3,29, IC 95% (-1,00 a 7,58),  $p=131$ ). O escore alvo de EA diminuiu em ambos os grupos entre a linha de base e a semana 16. Houve uma tendência marginalmente significativa para o grupo de tratamento ativo diminuir menos ao longo do tratamento. O escore de outros efeitos adversos também mostrou uma redução para ambos os grupos entre a linha de base e a semana 16 sem diferença de grupo.

#### METILFENIDATO IR VS. ER

No estudo de **Pelham et al., 2001**<sup>66</sup>, os EAs reportados foram leves a moderados e nenhum resultou em descontinuação do estudo. Os EA mais comuns no grupo placebo foram cefaleia, dor abdominal e má qualidade do sono (23,2%, 11,6% e 10%, respectivamente). Na condição de uso de MPH IR, os EAs mais comuns foram redução de apetite, dor abdominal e cefaleia (24%, 17,4% e 15,9%). Quando em uso de MPH ER, os EAs mais comuns foram redução de apetite, má qualidade do sono, dor abdominal e cefaleia (18%, 16%, 13,2% e 11,8, respectivamente).

No estudo de **Steele et al., 2007**<sup>61</sup> MPH ER OROS® e MPH IR foram ambos bem tolerados com um perfil de efeito colateral similar. Os EAs mais comuns ( $\geq 10\%$  em qualquer grupo) foram diminuição do apetite (MPH ER OROS® = 17 [24%]; MPH IR= 23 [32%]), cefaleia (MPH ER OROS® = 14 (19%); MPH IR= 12 (16%), insônia (MPH ER OROS® = 12 [17%]; MPH IR= 10 [14%]).

#### LISDEXANFETAMINA VS. PLACEBO

No estudo de **Biederman et al., 2007**<sup>62</sup>, observou-se que mais pacientes no grupo que recebeu LDX em diferentes doses (67,6% a 83,6%) apresentaram EAs gerais em relação ao grupo placebo (47,2%). Similarmente, independente da dose de LDX considerada, maior proporção de pacientes apresentou redução de apetite, insônia e irritabilidade em relação ao grupo placebo. Maior proporção de pacientes que recebeu LDX 30 mg apresentou tontura e maior proporção

de pacientes randomizados para o grupo LDX 70 mg apresentou vômitos e perda de peso em relação ao placebo ( $p < 0,05$ ). Cerca de 20% dos pacientes que receberam LDX e 25% dos pacientes que receberam placebo descontinuaram o tratamento, sendo o principal motivo a ocorrência de EA e a percepção de falta de eficácia para o primeiro e segundo grupos, respectivamente.

No estudo de **Findling et al., 2011**<sup>40</sup>, observou-se que, a despeito da dose, 68,7% dos pacientes que receberam LDX e 58,4% dos pacientes do grupo placebo apresentaram EAs. Destes, 4,2% e 1,3%, respectivamente, descontinuaram o tratamento por EA. Os principais EA relatados foram redução de apetite, cefaleia, insônia e irritabilidade, para os grupos que receberam LDX; e cefaleia, infecção de vias aéreas superiores e vômitos no grupo placebo. Quatro e dois participantes apresentaram EAs graves no grupo LDX (insônia, irritabilidade, labilidade emocional, cefaleia e redução de apetite) e placebo (desconforto estomacal, agitação e irritabilidade), respectivamente. Nenhum óbito foi reportado.

No estudo de **Coghill et al., 2013**<sup>24</sup>, observou-se que mais pacientes nos grupos que receberam LDX e MPH apresentaram EA em relação ao placebo (72,1%, 64,9% e 57,3%, respectivamente). A maioria dos EAs foram leves e moderados e os graves, não relacionados ao tratamento, exceto por um caso de *overdose* no grupo MPH. Os EAs mais comumente reportados (> 5%) foram redução de apetite (LDX e MPH), cefaleia (LDX, PLA e MPH), insônia (LDX e MPH), redução de peso (LDX), náusea (LDX e MPH), anorexia (LDX e MPH), nasofaringite (LDX, PLA, MPH), dor abdominal (LDX, PLA, MPH), alterações do sono (LDX) e tosse (MPH). Em relação ao placebo, o tratamento ativo esteve associado a discreta elevação de frequência cardíaca, pressão arterial e reduções de peso corporal em relação ao basal. Cerca de 40% dos pacientes abandonaram o tratamento, sendo o principal motivo a percepção de falta de eficácia (LDX: 9,7%; PLA: 48,6%; MPH: 19,6%).

No estudo de **Wigal et al., 2009**<sup>64</sup>, os EAs emergentes do tratamento mais comuns durante a otimização da dose foram diminuição do apetite (47%), insônia (27%), dor de cabeça (17%), irritabilidade (16%), dor abdominal superior (16%) e labilidade (10%), que foram menos frequentes na fase de cruzamento (6%, 4%, 5%, 1%, 2% e 0%, respectivamente); cinco indivíduos (3,9%) relataram EAs graves (efeito embotado, insônia, aumento de insônia e irritabilidade, cada um relatado em um indivíduo; overdose acidental e dor abdominal superior, ambos relatados no mesmo sujeito). O investigador considerou que os EAs estavam relacionados ao medicamento em estudo em 100 indivíduos (77,5%). Durante o período de cruzamento duplo-cego, o investigador considerou que os EAs estavam relacionados ao medicamento em estudo em 20 indivíduos (17,4%) no grupo LDX e em oito indivíduos (7%) no grupo placebo. Não houve novos EAs com incidência  $\geq 10\%$  durante o período de cruzamento duplo-cego. Os EAs relatados durante esta fase foram leves ou moderados, com exceção da insônia grave em um indivíduo tratado com LDX. A ideia suicida, relacionada ao medicamento do estudo após quatro dias de exposição ao LDX durante a otimização da dose e avaliada como de gravidade leve, ocorreu em um indivíduo, um sujeito masculino de 11 anos de idade sem outras condições clínicas relatadas no

início. A ideação suicida deste sujeito foi resolvida com a descontinuação do LDX sem EAs relatados adicionais no acompanhamento um mês após a descontinuação.

#### METILFENIDATO VS. LISDEXANFETAMINA

No estudo de dose flexível que comparou a LDX ao MPH de liberação prolongada e ao placebo, reportado por **Newcorn et al., 2017**<sup>65</sup>, observou-se que o grupo que recebeu tratamento ativo teve maior proporção de EAs gerais quando comparado ao placebo (LDX: 83,2%, MPH:82,1%, PLA: 63,7%). A maioria dos EAs foram de intensidade leve a moderada, sendo que apenas dois casos (um no grupo LDX e outro no MPH) foi considerado sério. Os EA mais comumente reportados, nos grupos de tratamento ativo, foram redução de apetite (LDX: 53,3%, MPH:41,8%) e de peso (LDX: 20,1%, MPH:13,0%), cefaleia (15,2% em ambos os grupos), irritabilidade (LDX: 20,1%, MPH:7,6%) e insônia (LDX: 8,7%, MPH:8,2%). Já no grupo placebo, os EAs mais comuns foram irritabilidade, infecção de VAS, redução de apetite e cefaleia.

A mesma tendência foi observada no estudo de dose forçada reportado pelos mesmos autores. Pacientes em uso de LDX e MPH tiveram maior frequência de EA gerais quando comparados ao placebo (66,5%, 58,9% e 44,5%, respectivamente), dos quais três casos foram considerados sérios (um em cada grupo). Os EA mais comuns no grupo que recebeu LDX ou MPH foram redução de apetite (LDX: 31,7%, MPH:23,3%), cefaleia (LDX: 15,1%, MPH:16,0%) e redução de peso (LDX: 10,6%, MPH:5,0%), enquanto no grupo placebo, os mais comuns foram redução de apetite (10,0%) e cefaleia (8,2%)<sup>65</sup>.

#### 8.1.2.4. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os ensaios clínicos incluídos foram avaliados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 2.0)<sup>67</sup>. Os itens mais frequentemente comprometidos foram à randomização e o relato seletivo de desfechos. No geral, os estudos apresentaram alto risco de viés (**Figura 3**).

**FIGURA 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS PELO RISK OF BIAS 2.0.**

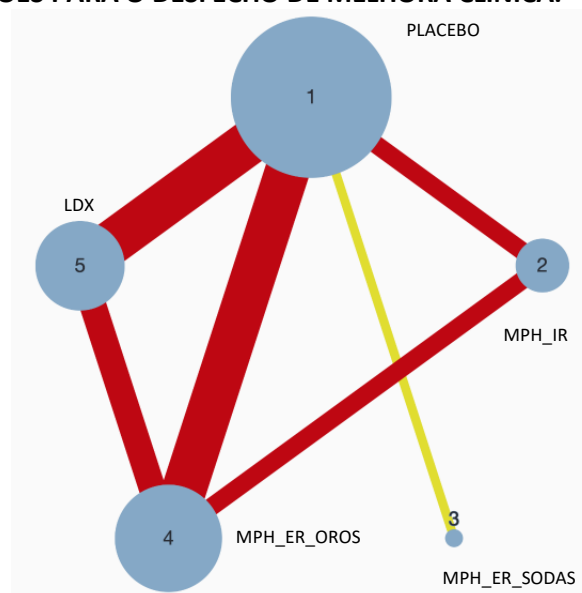
	Randomização	Desvios das intervenções	Desfechos incompletos	Medida dos desfechos	Relato seletivo dos desfechos	Geral
Biederman et al., 2003	?	+	+	+	+	!
Biederman et al., 2007	+	?	+	+	+	!
Coghil et al., 2013	+	-	?	+	+	-
Newcorn et al., 2017 (flex_dose)	?	-	+	+	+	-
Findling et al., 2006	?	?	+	+	+	!
Findling et al., 2008	+	+	?	+	+	!
Findling et al., 2011	?	+	+	+	+	!
Newcorn et al., 2017 (forc_dose)	?	-	+	+	+	-
Rapport et al., 1994	-	?	-	-	-	-
Rapport et al., 2008	-	+	+	-	-	-
Schulz et al., 2010	?	+	+	-	-	-
Simonoff et al., 2013	+	+	+	+	-	!
Tucha et al., 2006	+	-	-	+	-	-
Wilens et al., 2006	?	+	+	?	-	-
Steele et al., 2007	+	+	+	?	-	-
Wolraich et al., 2001	+	-	-	-	-	-
Wigal et al., 2009	+	+	-	-	-	-

### 8.1.2.5. META-ANÁLISE DOS RESULTADOS

#### 8.1.2.5.1. MELHORA CLÍNICA (CGI-I)

Para este desfecho, foram incluídos dez estudos (nove publicações: Biederman et al., 2003<sup>50</sup>; Findling et al., 2006<sup>51</sup>; Findling et al., 2008<sup>52</sup>; Wolraich et al., 2001<sup>59</sup>; Steele et al., 2007<sup>61</sup>; Biederman et al., 2007<sup>62</sup>; Findling et al., 2011<sup>40</sup>; Coghill et al., 2013<sup>63</sup>; e Newcorn et al., 2017<sup>65</sup>), totalizando cinco intervenções diferentes: MPH IR, MPH ER (apresentações SODAS® e OROS®), LDX e placebo. As comparações com maior número de estudos foram as de LDX com placebo e MPH ER OROS® com placebo; a maior parte dos estudos apresentava alto risco de viés. A rede para todos os estudos está ilustrada na **Figura 4**. Cada nó da rede representa uma intervenção. Os números nos nós representam a quantidade de estudos avaliando aquele tratamento. A coloração dos ramos indica o risco de viés dos estudos (vermelho indica alto risco), com base no risco de viés dos estudos individuais.

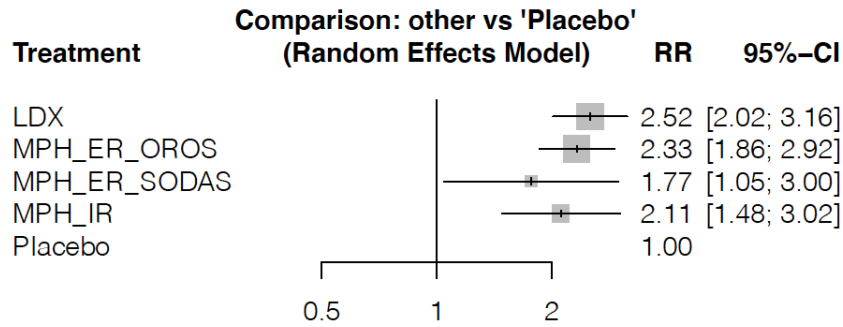
**FIGURA 4. REDE DE COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE MELHORA CLÍNICA.**



**Legenda:** LDX, lisdexanfetamina; MPH\_ER\_OROS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema OROS®; MPH\_ER\_SODAS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema SODAS®; MPH\_IR, metilfenidato de liberação imediata.

Para o desfecho de melhora clínica, observa-se que tanto para comparações diretas quanto indiretas, houve superioridade dos quatro tratamentos ativos (MPH nas três apresentações ou LDX) em relação ao placebo. A **Figura 5** ilustra os resultados das metanálises em rede da comparação entre os diferentes medicamentos para TDAH em relação ao placebo. Não foi observada heterogeneidade substancial entre os estudos ( $\tau=0,21$ ). Quando as terapias ativas foram comparadas entre si, não foi observada diferença significativa em melhora clínica (**Quadro 6**).

**FIGURA 5. META-ANÁLISE EM REDE DAS COMPARAÇÕES ENTRE TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E PLACEBO PARA O DESFECHO DE MELHORIA CLÍNICA.**



Desvio padrão entre estudos ( $\tau$ ): 0,21  
 Número de estudos: 10  
 Número de tratamentos: 5  
 Todos os tratamentos são contra o tratamento referência (placebo)

Legenda: CI, intervalo de confiança; LDX, lisdexanfetamina; MPH\_ER\_OROS, metilfenidato de liberação prolongada – sistema OROS®; MPH\_ER\_SODAS, metilfenidato de liberação prolongada – sistema SODAS®; MPH\_IR, metilfenidato de liberação imediata; RR. Risco relativo.

#### QUADRO 6. RESULTADOS DE EFEITO DE TRATAMENTO PARA TODOS OS PARES DE COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE MELHORA CLÍNICA.

	LDX					
Meta-análise em rede	1,14 [0,89; 1,46]	.	.	2,42 [1,91; 3,07]	Meta-análise pairwise	
	1,08 [0,86; 1,36]	MPH_ER_OROS	1,17 [0,83; 1,64]	.		2,35 [1,83; 3,01]
	1,19 [0,82; 1,73]	1,10 [0,80; 1,51]	MPH_IR	.		2,67 [1,56; 4,58]
	1,43 [0,80; 2,53]	1,32 [0,74; 2,33]	1,19 [0,63; 2,25]	MPH_ER_SODAS		1,77 [1,05; 3,00]
	2,52 [2,02; 3,16]	2,33 [1,86; 2,92]	2,11 [1,48; 3,02]	1,77 [1,05; 3,00]		Placebo

Legenda: LDX, lisdexanfetamina; MPH\_ER\_OROS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema OROS®; MPH\_ER\_SODAS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema SODAS®; MPH\_IR, metilfenidato de liberação imediata.

Em nenhuma das comparações foi observada inconsistência entre as estimativas de efeito das comparações diretas e indiretas (Quadro 7).

#### QUADRO 7. AVALIAÇÃO DA INCONSISTÊNCIA ENTRE ANÁLISES DIRETAS E INDIRETAS POR COMPARAÇÃO PARA O DESFECHO DE MELHORA CLÍNICA.

Comparação	Número de estudos	NMA	Direta	Indireta	Diferença	Diferença do limite inferior do IC 95%	Diferença do limite superior do IC 95%	Valor de p
LDX MPH_ER_OROS	3	0,08	0,13	-0,18	0,31	-0,30	0,93	0,32
LDX MPH_ER_SODAS	0	0,35	ND	0,35	ND	ND	ND	ND
LDX MPH_IR	0	0,18	ND	0,18	ND	ND	ND	ND
LDX Placebo	5	0,93	0,88	1,27	-0,39	-1,11	0,33	0,29
MPH_ER_OROS MPH_ER_SODAS	0	0,27	ND	0,27	ND	ND	ND	ND



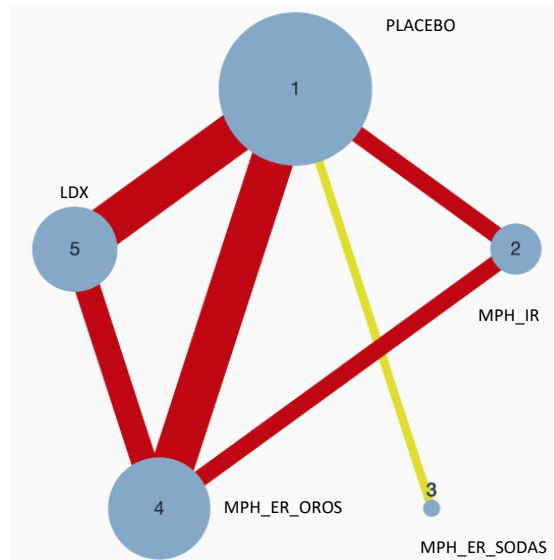
Comparação	Número de estudos	NMA	Direta	Indireta	Diferença	Diferença do limite inferior do IC 95%	Diferença do limite superior do IC 95%	Valor de p
MPH_ER_OROS MPH_IR	2	0,10	0,15	-0,23	0,38	-0,51	1,27	0,40
MPH_ER_OROS Placebo	5	0,84	0,85	0,80	0,05	-0,57	0,67	0,88
MPH_ER_SODAS MPH_IR	0	-0,18	ND	-0,18	ND	ND	ND	ND
MPH_ER_SODAS Placebo	1	0,57	0,57	NA	ND	ND	ND	ND
MPH_IR Placebo	2	0,75	0,98	0,57	0,42	-0,30	1,13	0,25

**Legenda:** IC, intervalo de confiança; LDX, lisdexanfetamina; MPH\_ER\_OROS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema OROS®; MPH\_ER\_SODAS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema SODAS®; MPH\_IR, metilfenidato de liberação imediata; ND, não disponível.

#### 8.1.2.5.2. EVENTOS ADVERSOS GERAIS

Para este desfecho, também foram incluídos dez estudos (nove publicações: Biederman et al., 2003<sup>50</sup>; Findling et al., 2006<sup>51</sup>; Findling et al., 2008<sup>52</sup>; Wolraich et al., 2001<sup>59</sup>; Steele et al., 2007<sup>61</sup>; Biederman et al., 2007<sup>62</sup>; Findling et al., 2011<sup>40</sup>; Coghill et al., 2013<sup>63</sup>; e Newcorn et al., 2017<sup>65</sup>), totalizando cinco intervenções diferentes: MPH IR, MPH ER (apresentações SODAS® e OROS®), LDX e placebo. Assim como na meta-análise de melhora clínica, as comparações com maior número de estudos também foram as de LDX com placebo e MPH ER OROS® com placebo; e a maior parte dos estudos apresentavam alto risco de viés. A rede para todos os estudos está ilustrada na **Figura 6**.

**FIGURA 6. REDE DE COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GERAIS.**

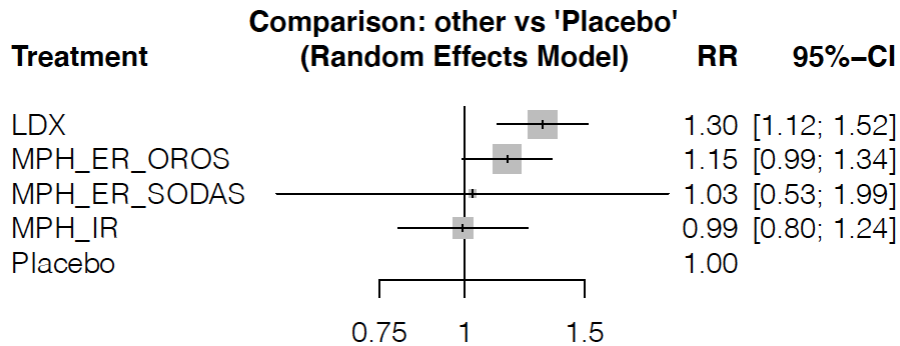


**Legenda:** LDX, lisdexanfetamina; MPH\_ER\_OROS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema OROS®; MPH\_ER\_SODAS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema SODAS®; MPH\_IR, metilfenidato de liberação imediata.



A **Figura 7** representa o *forest plot* da comparação de todos os medicamentos ao placebo na meta-análise em rede. Observou-se diferença significativa apenas entre LDX e placebo (maior proporção de eventos adversos no braço ativo). Não foi observada heterogeneidade estatística significativa entre estudos ( $\tau=0,15$ ).

**FIGURA 7. META-ANÁLISE EM REDE DAS COMPARAÇÕES ENTRE TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E PLACEBO PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GERAIS.**



Desvio padrão entre estudos ( $\tau$ ): 0,15  
 Número de estudos: 10  
 Número de tratamentos: 5  
 Todos os tratamentos são contra o tratamento referência (placebo)

Legenda: CI, intervalo de confiança; LDX, lisdexanfetamina; MPH\_ER\_OROS, metilfenidato de liberação prolongada – sistema OROS®; MPH\_ER\_SODAS, metilfenidato de liberação prolongada – sistema SODAS®; MPH\_IR, metilfenidato de liberação imediata; RR. Risco relativo.

As comparações da meta-análise em rede mostraram que placebo e MPH IR foram superiores à LDX, com menor risco de eventos adversos gerais. A diferença entre os resultados apresentados no *forest plot* e no **Quadro 7** deve-se ao fato de que, no último, os resultados foram listados de acordo com as preferências de direção dos desfechos, de modo que, para desfechos negativos, valores mais baixos são desejáveis. Entre as metanálises *pairwise*, observou-se superioridade do placebo em relação ao MPH ER OROS® e à LDX (**Quadro 8**).

**QUADRO 8. RESULTADOS DE EFEITO DE TRATAMENTO PARA TODOS OS PARES DE COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GERAIS.**

	Placebo	MPH_IR	MPH_ER_SODAS	MPH_ER_OROS	LDX
Placebo	1,17 [0,88; 1,54]	0,97 [0,50; 1,89]	0,81 [0,69; 0,96]	0,74 [0,63; 0,87]	
MPH_IR	1,01 [0,81; 1,25]	.	1,04 [0,80; 1,35]	.	
MPH_ER_SODAS	0,97 [0,50; 1,89]	0,97 [0,48; 1,94]	.	.	
MPH_ER_OROS	0,87 [0,74; 1,01]	0,86 [0,70; 1,07]	0,89 [0,45; 1,76]	0,93 [0,77; 1,12]	
LDX	0,77 [0,66; 0,90]	0,76 [0,60; 0,98]	0,79 [0,40; 1,56]	0,89 [0,75; 1,05]	

Meta-análise em rede (seta para baixo) / Meta-análise pairwise (seta para cima)

**Legenda:** LDX, lisdexanfetamina; MPH\_ER\_OROS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema OROS®; MPH\_ER\_SODAS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema SODAS®; MPH\_IR, metilfenidato de liberação imediata.

Para estas análises, observou-se inconsistência apenas para a comparação entre o MPH de liberação imediata e o MPH ER OROS® (**Quadro 9**), indicando que houve divergência na direção dos achados entre a meta-análise em rede (RR = 0,86; IC 95%: [0,70; 1,07]) e *pairwise* (RR = 1,04; IC 95%: [0,80; 1,35]). Entretanto, embora tenha ocorrido esta discrepância, os efeitos não apresentaram significância estatística.

**QUADRO 9. AVALIAÇÃO DA INCONSISTÊNCIA ENTRE ANÁLISES DIRETAS E INDIRETAS POR COMPARAÇÃO PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GERAIS.**

Comparação	Número de estudos	NMA	Direta	Indireta	Diferença	Diferença do limite inferior do IC 95%	Diferença do limite superior do IC 95%	Valor de p
LDX MPH_ER_OROS	3	0,12	0,08	0,28	-0,20	-0,61	0,20	0,32
LDX MPH_ER_SODAS	0	0,24	ND	0,24	ND	ND	ND	ND
LDX MPH_IR	0	0,27	ND	0,27	ND	ND	ND	ND
LDX Placebo	5	0,26	0,29	-0,04	0,34	-0,19	0,87	0,21
MPH_ER_OROS MPH_ER_SODAS	0	0,12	ND	0,12	ND	ND	ND	ND
MPH_ER_OROS MPH_IR	2	<b>0,15</b>	<b>-0,04</b>	<b>0,55</b>	<b>-0,59</b>	<b>-1,05</b>	<b>-0,13</b>	<b>0,01</b>
MPH_ER_OROS Placebo	5	0,14	0,21	-0,15	0,36	-0,04	0,75	0,08
MPH_ER_SODAS MPH_IR	0	0,03	ND	0,03	ND	ND	ND	ND
MPH_ER_SODAS Placebo	1	0,03	0,03	ND	ND	ND	ND	ND
MPH_IR Placebo	2	-0,01	-0,15	0,23	-0,39	-0,83	0,06	0,09

**Legenda:** IC, intervalo de confiança; LDX, lisdexanfetamina; MPH\_ER\_OROS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema OROS®; MPH\_ER\_SODAS, metilfenidato de liberação prolongada – Sistema SODAS®; MPH\_IR, metilfenidato de liberação imediata; ND, não disponível.



**8.1.2.5.3. LIMITAÇÕES**

A meta-análise conduzida apresenta algumas limitações. Os estudos incluídos apresentam risco de viés incerto ou alto quando avaliados pela ferramenta RoB 2.0 da Cochrane, o que pode introduzir incertezas quanto à confiança que se tem nos resultados desses estudos. Considerando que todos apresentaram prejuízos quanto a este quesito, não foi possível realizar análises de sensibilidade considerando somente estudos com baixo risco de viés. Para a maioria das comparações entre tratamentos ativos, apenas as análises indiretas estão disponíveis. Embora existam algumas preocupações em relação ao emprego de evidências indiretas informar decisões, as análises não apresentaram heterogeneidade e inconsistências significativas entre as comparações diretas e indiretas, quando disponíveis, o que sugere a robustez do modelo.

### 8.1.2.6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade geral da evidência foi baixa para o desfecho de melhora clínica, embora a maioria das medidas de efeito tenham sido de grande magnitude. A avaliação foi penalizada pelo alto risco de viés dos estudos e pela evidência indireta. Já para o desfecho de eventos adversos gerais, a qualidade geral da evidência foi muito baixa, considerando os mesmos fatores para *downgrade*, como também pela inconsistência observada em uma das comparações (**Tabela 1**).

**TABELA 1. TABELA PERFIL DE EVIDÊNCIAS (SOF) DO WEBAPP GRADEPRO.**

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Número de estudos	Desenho de estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras Considerações			
<b>Melhora Clínica</b>									
10	Ensaio clínico randomizado	muito grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b,c</sup>	não grave	associação forte	Comparado ao placebo, todos os medicamentos foram superiores ao placebo em melhora clínica, sendo que LDX, MPH ER OROS e MPH IR apresentaram grande magnitude de efeito (RR=2,52; IC 95%: [2,02; 3,16]; RR=2,33 [IC 95%: 1,86; 2,92]; e RR=2,11 [IC 95%: 1,48; 3,02], respectivamente), porém sem diferença entre os medicamentos ativos. Não houve inconsistência significativa entre os achados das metanálises em rede e pairwise.	 BAIXA	IMPORTANTE
<b>Eventos adversos gerais</b>									
10	Ensaio clínico randomizado	muito grave <sup>a</sup>	grave <sup>d</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	nenhuma	Placebo e metilfenidato estiveram associados a menor risco de eventos adversos gerais comparados à LDX (RR=0,77 [IC 95%: 0,66; 0,90] e RR= 0,76 [IC 95%: 0,60; 0,98], respectivamente) nas metas análises em rede. As demais comparações não apresentaram diferença. Inconsistência foi verificada apenas para a comparação MPH ER OROS e MPH IR indicando que as metanálises pairwise e em rede apresentaram resultados discordantes, em direções diferentes (RR=1,04 [IC 95%: 0,80; 1,35] e RR=0,86 [IC 95%: 0,70; 1,07], respectivamente), embora sem significância estatística.	 MUITO BAIXA	IMPORTANTE

**Legenda:** IC, Intervalo de confiança; RR, Risco Relativo.

**Explicações:** a. Alto risco de viés pela ferramenta RoB-2 da Cochrane; b. Evidência proveniente de comparações diretas e indiretas; c. Desfecho substituído para avaliação de resposta ao tratamento; d. Inconsistência entre achados da meta-análise em rede e pairwise na comparação MPH ER OROS – MPH IR

## 9. ANÁLISE ECONÔMICA

### 9.1. METODOLOGIA

O modelo foi conduzido conforme a Diretriz Metodológica para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde<sup>68</sup> e do *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)*<sup>69</sup>. O modelo foi criado para avaliar a relação entre custo e efetividade dos fármacos atualmente disponíveis e registrados no Brasil para o tratamento de TDAH (**Quadro 10**).

#### QUADRO 10. ELEMENTOS DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.

<b>Antecedentes e objetivos</b>	O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por uma tríade de sintomas envolvendo desatenção, hiperatividade e impulsividade em um nível exacerbado e disfuncional para a idade. Os sintomas iniciam-se na infância podendo persistir ao longo de toda a vida. Estas alterações ocorrem em diferentes contextos, podendo resultar em prejuízos afetivos, acadêmicos, ocupacionais, nas interações sociais e na qualidade de vida. O diagnóstico é feito com base em avaliação clínica e psicossocial completa. O tratamento deve ter abordagem multimodal, integrando intervenções não farmacológicas (psicoeducação, acompanhamento psicopedagógico e suporte psicológico) e, frequentemente, farmacológico. Considerando a necessidade do tratamento medicamentoso para o controle de sintomas e redução dos impactos da doença e a indisponibilidade de medicamentos fornecidos pelo SUS, conduziu-se a presente avaliação econômica para comparar a relação custo-efetividade dos fármacos disponíveis para o tratamento de TDAH.
<b>População-alvo</b>	Crianças e adolescentes com TDAH (entre 6 e 17 anos)
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde (SUS)
<b>Comparadores</b>	Lisdexanfetamina Metilfenidato de liberação imediata Metilfenidato de Liberação prolongada (sistemas OROS® e SODAS®)
<b>Horizonte temporal</b>	12 meses
<b>Taxa de desconto</b>	Não se aplica
<b>Medidas de efetividade</b>	Melhora clínica, avaliada pela escala CGI-I
<b>Estimativa de custos</b>	Para estimativa de custos, foram considerados os custos unitários de cada medicamento com base no PMVG 18% (Tabela CMED, outubro/2020) e SIASG (menor

	valor pago, no período de 28/04/2019 a 28/10/2020. Para o metilfenidato de liberação prolongada, considerou-se o custo médio dos sistemas SODAS® e OROS®. A partir dos custos unitários, foram estimados os custos anuais de cada tratamento.
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Modelo escolhido</b>	Análise de Custo-Minimização
<b>Análise de sensibilidade</b>	Não realizada.

Com o objetivo de verificar a relação entre os custos e os desfechos relacionados à terapia com o MPH e a LDX, foi realizada análise de custo-minimização (ACM). A justificativa para tal análise econômica é que todos os medicamentos foram superiores ao placebo para o desfecho de melhora clínica, mas não apresentaram diferença significativa entre si.

Nesta análise, realizada sob a perspectiva do SUS, em um período de um ano, considerou-se o desfecho de melhora clínica avaliada pela escala CGI-I, representativa de resposta ao tratamento, pois foi a escala mais usada dentre os estudos recuperados pela RS conduzida no relatório. O período de um ano é o mais frequentemente avaliado nos ECRs e nas avaliações econômicas publicadas<sup>41,70,71</sup>. As medidas de efetividade foram obtidas a partir da meta-análise em rede feita nesta revisão.

Foram utilizadas duas fontes de custo: a) fornecido pela tabela CMED, pelo preço PMVG 18%; e b) obtido do BPS/SIASG, utilizando-se o menor preço pago por comprimido em compras públicas. Considerando-se as diferentes apresentações e doses disponíveis, foram consideradas as seguintes médias diárias:

- Metilfenidato de liberação imediata: 40 mg/dia (20 mg duas vezes ao dia);
- MPH de liberação prolongada SODAS®: 40 mg/dia (40 mg uma vez ao dia);
- MPH de liberação prolongada OROS®: 54 mg/dia (54 mg uma vez ao dia);
- LDX: 50 mg/ dia (50 mg uma vez ao dia).

Para MPH de liberação imediata e de liberação prolongada – sistema SODAS®, considerou-se a dose média diária recomendada em bula<sup>30,31</sup>. Já para MPH de liberação prolongada OROS® e LDX, considerou-se a dose média utilizada pelos participantes do estudo de Coghill et al., 2013, que incluiu crianças e adolescentes de 6 a 17 anos. Neste estudo, a dose média diária foi de cerca de 45 mg/dia para MPH OROS® e cerca de 54 mg de LDX<sup>63</sup>. Como não existem comprimidos de 45 mg de metilfenidato OROS®, considerou-se a apresentação cuja dosagem fosse a mais próxima deste valor (54 mg).

As informações dos parâmetros utilizados nesta avaliação econômica, bem como de suas fontes, podem ser vistas no **Quadro 11**.

**QUADRO 11. PARÂMETROS UTILIZADOS PARA AVALIAÇÃO ECONÔMICA: CUSTOS DOS TRATAMENTOS.**

Estratégia	Apresentação	Frequência diária	Dose média diária	Fontes das dosagens	Cp/dia	Custo/cp	Custo diário	Custo anual	Fonte
MPH IR	10 MG CP com 60	2	40 mg/dia (início com 10 mg; dose máxima 60 mg)	Para MPH, em estudo com pacientes entre 6 e 17 anos, a dose média foi de cerca de 45 mg/ dia para MPH ER OROS e cerca de 54 mg de LDX <sup>63</sup> .  Para MPH ER SODAS E IR, utilizou-se a dose média de MPH recomendada - 40 mg/dia <sup>30,31</sup>	4	R\$ 0,53	R\$ 2,12	R\$ 773,80	CMED - PMVG 18%
MPH IR	10 MG CP	2			4	R\$ 0,29	R\$ 1,16	R\$ 423,40	SIASG (menor preço/cp)
MPH ER SODAS	40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD com 30	1	40 mg (início com 20mg; dose máxima 60 mg)		1	R\$ 6,16	R\$ 6,16	R\$ 2.248,40	CMED - PMVG 18%
MPH ER SODAS	40 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD	1			1	R\$ 5,80	R\$ 5,80	R\$ 2.117,00	SIASG (menor preço/cp)
MPH ER OROS	54 MG CP REV LIB PROL com 30	1	45,4 mg (dose máxima 54 mg para crianças de 6 a 12 anos e de 72 mg para adolescentes)		1	R\$ 6,51	R\$ 6,51	R\$ 2.376,15	CMED - PMVG 18%
MPH ER OROS	54 MG COM REV LIB PROL	1	NA		1	R\$ 6,00	R\$ 6,00	R\$ 2.190,00	SIASG (menor preço/cp)
MPHER	NA	1			1	R\$ 6,34	R\$ 6,34	R\$ 2.312,28	CMED - PMVG 18%
MPH ER	NA	1	53,8 mg (dose máxima 70 mg/dia)		1	R\$ 5,90	R\$ 5,90	R\$ 2.153,50	SIASG (menor preço/cp)
LDX	50 MG CAP DURA com 28	1			1	R\$ 9,68	R\$ 9,68	R\$ 3.533,20	CMED - PMVG 18%
LDX	50 MG CAP DURA	1			1	R\$ 8,88	R\$ 8,88	R\$ 3.241,20	SIASG (menor preço/cp)

**Legenda:** ACM, Análise de Custo-Minimização; CAP, cápsula; CMED, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; CP, comprimido; ER, liberação prolongada; IR, liberação imediata; LDX, lisdexanfetamina; LIB, liberação; MICROG, microgrânulos; MPH, metilfenidato; NA, Não se Aplica; PMVG, preço máximo de Venda ao Governo; PROL, prolongada; SIASG, Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais.



## 9.2. RESULTADOS

Com base na metodologia anteriormente exposta, a ACM evidenciou que LDX e MPH ER, quando comparados ao MPH IR resultaram em custos incrementais anuais de R\$ 2.817,80 e R\$ 1.730,10, respectivamente, para os preços SIASG. Na comparação entre LDX e MPH ER, o tratamento com a LDX agregou custo incremental de R\$ 1.087,70, considerando-se a mesma fonte de custos. Os resultados podem ser vistos na **Tabela 2**, abaixo.

**TABELA 2. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO DOS TRATAMENTOS PARA TDAH.**

Comparação	ACM CMED PMVG 18%	ACM SIASG (menor valor/cp)
LDX: MPH IR	R\$ 2.759,40	R\$ 2.817,80
LDX: MPH ER	R\$ 1.220,93	R\$ 1.087,70
MPH ER: MPH IR	R\$ 1.538,48	R\$ 1.730,10

**Legenda:** ACM, Análise de Custo-Minimização; CMED, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; Cp, comprimido; ER, liberação prolongada; IR, liberação imediata; LDX, lisdexanfetamina; MPH, metilfenidato; PMVG, preço máximo de Venda ao Governo; SIASG, Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais.

## 9.3. LIMITAÇÕES

A presente análise econômica foi realizada com base nos dados provenientes de uma meta-análise em rede, o que significa que algumas comparações entre tratamentos ativos foram obtidas de modo indireto, dada a indisponibilidade de estudos de comparação diretas entre as intervenções de interesse. Embora não tenha sido verificada inconsistência entre os resultados das meta-análises direta e indireta, comparações indiretas podem introduzir algum grau de incerteza ao modelo. Para o desfecho de melhora clínica, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as intervenções, de modo que se pressupôs que elas tivessem eficácia semelhante para a condução de uma análise de custo-minimização. Se considerados outros desfechos, o resultado da avaliação econômica, bem como o modelo empregado poderia ser diferente. Entretanto, o desfecho de melhora clínica foi o mais homogeneamente apresentado, permitindo a agregação dos resultados. Considerando que se trata de uma ACM e que foi utilizado o menor preço pago em compras públicas federais, não foi feita análise de sensibilidade. A presente avaliação apresenta incertezas que devem ser levadas em consideração no momento da tomada de decisão.

# 10. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

## 10.1. METODOLOGIA

### 10.1.1. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL NO CASO BASE E CENÁRIOS CONSIDERADOS

O caso base levou em consideração os dados de utilização do metilfenidato e da lisdexanfetamina para o tratamento de TDAH no Estado de São Paulo (fonte: Secretaria Estadual de Saúde - SES/São Paulo), enviados pela Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde (CMATS). Inicialmente, realizou-se cálculo do impacto orçamentário considerando somente os dados para o Estado para o ano de 2021 a 2025. Partiu-se do pressuposto de que os dados enviados seriam correspondentes a 2020. Para estimativa do quantitativo de usuários nos anos subsequentes, aplicou-se a taxa de crescimento populacional estimada pelo IBGE (0,77%)<sup>72</sup>. Posteriormente, extrapolou-se os dados para os demais estados brasileiros, proporcionalmente à estimativa populacional de cada um deles, por meio de uma regra de três simples. Novamente, considerou-se que o quantitativo obtido foi referente ao ano de 2020, sendo aplicada a taxa de crescimento populacional para a estimativa dos anos 2021 a 2025. O **Quadro 12** apresenta a população elegível deste cenário.

#### QUADRO 12. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL PARA O CASO BASE.

Estado	População	Número de demandas por medicamentos para o tratamento de TDAH					
		2020	2021	2022	2023	2024	2025
SP	46.289.333	4.764	4.801	4.838	4.875	4.912	4.950
RJ	17.366.189	1.787	1.801	1.815	1.829	1.843	1.857
MG	21.292.666	2.191	2.208	2.225	2.242	2.260	2.277
ES	4.064.052	418	421	425	428	431	435
DF	3.055.149	314	317	319	322	324	327
GO	7.113.540	732	738	743	749	755	761
MS	2.809.394	289	291	294	296	298	300
MT	3.526.220	363	366	369	371	374	377
BA	14.930.634	1.537	1.548	1.560	1.572	1.585	1.597
RN	3.534.165	364	367	369	372	375	378
PE	9.616.621	990	997	1.005	1.013	1.021	1.028
PB	4.039.277	416	419	422	425	429	432
AL	3.351.543	345	348	350	353	356	358
SE	2.318.822	239	240	242	244	246	248
CE	9.187.103	946	953	960	968	975	982
MA	7.114.598	732	738	744	749	755	761
PI	3.281.480	338	340	343	346	348	351
TO	1.590.248	164	165	166	167	169	170
AM	4.207.714	433	436	440	443	447	450
RR	631.181	65	65	66	66	67	67
RO	1.796.460	185	186	188	189	191	192
AC	894.470	92	93	93	94	95	96
AP	861.773	89	89	90	91	91	92
PA	8.690.745	894	901	908	915	922	929
PR	11.516.840	1.185	1.194	1.204	1.213	1.222	1.232
SC	7.252.502	746	752	758	764	770	776

Estado	População	Número de demandas por medicamentos para o tratamento de TDAH					
		2020	2021	2022	2023	2024	2025
RS	11.422.973	1.176	1.185	1.194	1.203	1.212	1.222
Total	211.755.692	21.793	21.961	22.130	22.301	22.472	22.646

As informações fornecidas pela Secretaria do Estado de São Paulo foram estratificadas para o uso de MPH (49,2%) e LDX (50,8%), mas não permite discriminar qual o tipo de metilfenidato utilizado. Deste modo, adotou-se a premissa de que, dentre os pacientes que utilizaram MPH, 39,2% utilizariam MPH de liberação prolongada e 10% o de liberação imediata. Com base nos dados apresentados anteriormente, foram construídos os seguintes cenários (**Quadro 13**):

#### QUADRO 13. CENÁRIOS CONSIDERADOS NO CASO BASE DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.

Medicamento	Cenário
MPH IR	Considerou-se taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%.
	Considerou-se que 100% dos pacientes elegíveis receberiam o tratamento.
MPH ER (sistema SODAS e OROS conjuntamente)	Considerou-se taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%.
	Considerou-se que 100% dos pacientes elegíveis receberiam o tratamento.
LDX	Considerou-se taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%.
	Considerou-se que 100% dos pacientes elegíveis receberiam o tratamento.
Mix de tratamentos	Considerou-se que, dos pacientes elegíveis, 10% receberiam MPH de liberação imediata, 39,2% MPH de liberação prolongada e 50,8% LDX. Aplicou-se ainda taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5% para cada medicamento.
	Considerou-se que, dos pacientes elegíveis, 10% receberiam MPH de liberação imediata, 39,2% MPH de liberação prolongada e 50,8% LDX. Nesse cenário, todos os pacientes elegíveis receberiam algum tratamento.
*De acordo com a SES/SP, atualmente existem 2.345 demandas para o MPH e 2.419 para a LDX, totalizando 4764 demandas.	

#### 10.1.2. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL NO CENÁRIO ALTERNATIVO E SUB CENÁRIOS CONSIDERADOS

##### 10.1.2.1. CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO 1

Para o cálculo da análise de impacto orçamentário (AIO) do MPH e da LDX para o tratamento de TDAH, foi considerada a prevalência da doença para crianças brasileiras entre 6 e 17 anos (7,6%)<sup>12</sup>. Além disso, dados de estimativas populacionais foram consultados no sítio eletrônico do IBGE para obtenção das populações esperadas para os anos de 2021 a 2025. Com base nesses parâmetros, a estimativa da população elegível pode ser vista no **Quadro 14**. Entendendo que o método epidemiológico tende a superestimar a população elegível, considerou-se a porcentagem de crianças que de fato recebem o tratamento farmacológico, uma vez feito o diagnóstico. Aplicou-se a porcentagem de 6,1% à população

elegível, que é referente ao uso de medicamentos por crianças entre 4 a 17 anos nos Estados Unidos<sup>73</sup>. A população estimada para este conjunto de análises pode ser vista no **Quadro 15**. A partir desta população elegível, foram construídos cenários que consideram diferentes taxas de difusão dos medicamentos (30 a 50%, com incrementos anuais de 5% ou 100%, **Quadro 16**) e proporções de uso (**Quadro 17**).

**QUADRO 14. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO DE 6 - 17 ANOS COM TDAH NO BRASIL DE 2021 A 2025.**

Idade	2021	2022	2023	2024	2025	Fonte
6	3.000.808	2.939.271	2.916.339	2.968.671	2.951.650	IBGE
7	2.940.057	3.000.193	2.938.653	2.915.734	2.968.071	IBGE
8	2.900.511	2.939.443	2.999.562	2.938.035	2.915.136	IBGE
9	2.908.140	2.899.918	2.938.823	2.998.935	2.937.431	IBGE
10	2.897.723	2.907.465	2.899.248	2.938.147	2.998.266	IBGE
11	2.889.438	2.896.970	2.906.721	2.898.518	2.937.419	IBGE
12	2.932.374	2.888.683	2.896.216	2.905.981	2.897.810	IBGE
13	2.952.242	2.931.607	2.887.946	2.895.484	2.905.259	IBGE
14	2.975.387	2.951.466	2.930.841	2.887.217	2.894.772	IBGE
15	3.051.110	2.973.643	2.949.757	2.929.178	2.885.617	IBGE
16	3.086.465	3.048.318	2.970.968	2.947.136	2.926.643	IBGE
17	3.095.316	3.083.653	3.045.570	2.968.347	2.944.579	IBGE
<b>6 - 17 anos</b>	<b>35.629.571</b>	<b>35.460.630</b>	<b>35.280.644</b>	<b>35.191.383</b>	<b>35.162.653</b>	Cálculo
<b>6 - 17 anos com TDAH (prevalência 7,6%<sup>12</sup>)</b>	<b>2.707.847</b>	<b>2.695.008</b>	<b>2.681.329</b>	<b>2.674.545</b>	<b>2.672.362</b>	Cálculo

**QUADRO 15. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO DE 6 - 17 ANOS COM TDAH EM USO DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DE 2021 A 2025.**

Ano	População 6 a 17 anos com TDAH	População 6 a 17 anos com TDAH em uso de medicamento
2021	2.707.847	165.179
2022	2.695.008	164.395
2023	2.681.329	163.561
2024	2.674.545	163.147
2025	2.672.362	163.014

**QUADRO 16. CENÁRIOS CONSIDERADOS NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.**

Medicamento	Cenário
MPH IR	Considerou-se taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%.
	Considerou-se que 100% dos pacientes elegíveis receberiam o tratamento.
MPH ER (sistema SODAS e OROS conjuntamente)	Considerou-se taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%.
	Considerou-se que 100% dos pacientes elegíveis receberiam o tratamento.

Medicamento	Cenário
LDX	Considerou-se taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5%.
	Considerou-se que 100% dos pacientes elegíveis receberiam o tratamento.
Mix de tratamentos	Considerou-se que 7% receberiam MPH de liberação imediata, 38% MPH de liberação prolongada e 40% LDX. 15% não receberiam medicamento e não foram incluídos na AIO. Aplicou-se taxa de difusão de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5% para cada medicamento.
	Considerou-se que 7% receberiam MPH de liberação imediata, 38% MPH de liberação prolongada e 40% LDX. 15% não receberiam medicamento e não foram incluídos na AIO. Nesse cenário, não foram aplicadas taxas de difusão.

Legenda: AIO; análise de impacto orçamentário; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata.

#### QUADRO 17. PROPORÇÕES DE USO DOS DIFERENTES TRATAMENTOS PARA TDAH.

Tratamento	Proporções de Uso	Fonte
MPH IR	7%	Christensen et al., 2010 <sup>74</sup>
MPH ER	38%	Christensen et al., 2010 <sup>74</sup> A proporção de uso de MPH e AMP foi semelhante entre os grupos, sendo discretamente maior em MPH. No estudo de Grebla et al., 2019 <sup>75</sup> , 45,8% iniciaram o tratamento com MPH ER e 54,2% com LDX. Deste modo, considerou-se razoáveis as proporções adotadas ao lado.
LDX	40%	
TSP	15%	Com base nos dados de Picket et al., 2016 <sup>76</sup> , considerou-se que quem não responde a estimulantes recebia apenas TSP

Legenda: AMP; anfetaminas; LDX, lisdexanfetamina; MPH, metilfenidato; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; TSP, terapia de suporte padrão.

#### 10.1.2.2. CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO 2

O impacto da incorporação dos medicamentos para toda a população de 6 a 17 anos com TDAH, sem considerar a fração que de fato recebe tratamento também foi calculada. Para tanto, a estimativa da população elegível considerou somente a população de 6 a 17 anos em cada ano e a prevalência mencionada anteriormente. Foram utilizados os mesmos cenários descritos para o cenário epidemiológico 1.

#### 10.2. CUSTOS

No que diz respeito aos custos, o cálculo das doses diárias e quantitativo anual foram os mesmos explicitados na análise econômica. Na AIO, consideraram-se os custos anuais de cada medicamento, para as bases SIASG e CMED. Para as apresentações do MPH de liberação prolongada (SODAS® e OROS®), utilizou-se o valor médio das duas apresentações.

### 10.3. RESULTADOS

No caso base, que considerou dados de demanda do Estado de São Paulo, observou-se que, independentemente da base administrativa considerada, o cenário menos oneroso em cinco anos foi aquele em que os pacientes com TDAH usariam somente MPH de liberação imediata (SIASG 30% – 50%: R\$ 4.136.222,82; SIASG 100%: R\$ 10.320.766,17; CMED 30% - 50%: R\$ 7.559.303,77; CMED 100%: R\$ 18.862.089,89). O cenário que considerou a incorporação dos quatro medicamentos evidenciou impacto de R\$ 24.745.452,20 pelo menor preço pago identificado no SIASG, a uma taxa de difusão de 30% a 50% (**Quadros 18 e 19**). Extrapolando os dados para o Brasil, considerando taxas de difusão de 30% a 50% e o menor preço pago em compras públicas (SIASG), o impacto orçamentário seria de R\$ 18.921.610,40 para o MPH de liberação imediata; R\$ 96.239.225,31 para o MPH de liberação prolongada; de R\$ 144.848.189,95 para a LDX; e de R\$ 113.200.817,85 para os quatro medicamentos. Para as análises que consideraram acesso de 100% e preços CMED, o impacto orçamentário foi superior, mas manteve-se a tendência de que a utilização do MPH de liberação imediata e de LDX resultariam em menor e maior impacto em cinco anos, respectivamente (**Quadros 20 e 21**).

No cenário epidemiológico 1, que incorporou a porcentagem de pacientes que de fato recebem o tratamento, considerou taxas de difusão de 30% a 50% e o menor preço pago em compras públicas (SIASG), o impacto orçamentário seria de R\$ 138.637.987,90 para o MPH de liberação imediata; R\$ 705.141.490,18 para o MPH de liberação prolongada; de R\$ 1.061.297.700,48 para a LDX; e de R\$ 702.177.505,61 para os quatro medicamentos. Para as análises que consideraram acesso de 100% e preços CMED, o impacto orçamentário foi superior, mas manteve-se a tendência de que a utilização do MPH de liberação imediata e de LDX resultariam em menor e maior impacto em cinco anos, respectivamente (**Quadros 22 e 23**).

Já no cenário epidemiológico 2, que considerou a estimativa total as crianças e adolescentes com TDAH (6 a 17 anos), taxas de difusão de 30% a 50% e o menor preço pago em compras públicas (SIASG), o impacto orçamentário seria de R\$ 2.272.753.900,01 para o MPH de liberação imediata; R\$ 11.559.696.560,38 para o MPH de liberação prolongada; de R\$ 17.398.322.958,68 para a LDX; e de R\$ 11.511.106.649,42 para os quatro medicamentos. Assim como nos cenários anteriores, para as análises que consideraram acesso de 100% e preços CMED, o impacto orçamentário foi superior, mantendo-se a tendência de que a utilização do MPH de liberação imediata e de LDX resultariam em menor e maior impacto em cinco anos, respectivamente (**Quadros 24 e 25**).



**QUADRO 18. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O ESTADO DE SÃO PAULO (MENOR PREÇO SIASG - 28/04/2019 A 28/10/2020).**

Ano	Pop elegível	SIASG – Taxas de difusão 30% – 50%				SIASG – 100% população elegível			
		MPH IR DIF	MPH ER DIF	LDX DIF	Mix DIF	MPH IR 100%	MPH ER 100%	LDX 100%	Mix
2021	4.801	R\$ 609.782,73	R\$ 3.101.481,12	R\$ 4.667.991,93	R\$ 3.648.098,77	R\$ 2.032.609,10	R\$ 10.338.270,41	R\$ 15.559.973,09	R\$ 12.160.329,24
2022	4.838	R\$ 716.891,07	R\$ 3.646.256,28	R\$ 5.487.924,71	R\$ 4.288.887,32	R\$ 2.048.260,19	R\$ 10.417.875,09	R\$ 15.679.784,88	R\$ 12.253.963,78
2023	4.875	R\$ 825.612,72	R\$ 4.199.237,09	R\$ 6.320.207,69	R\$ 4.939.327,72	R\$ 2.064.031,79	R\$ 10.498.092,73	R\$ 15.800.519,23	R\$ 12.348.319,30
2024	4.912	R\$ 935.966,18	R\$ 4.760.517,62	R\$ 7.164.982,45	R\$ 5.599.530,61	R\$ 2.079.924,84	R\$ 10.578.928,04	R\$ 15.922.183,23	R\$ 12.443.401,36
2025	4.950	R\$ 1.047.970,13	R\$ 5.330.192,90	R\$ 8.022.392,02	R\$ 6.269.607,77	R\$ 2.095.940,26	R\$ 10.660.385,79	R\$ 16.044.784,04	R\$ 12.539.215,55
<b>AIO 5 anos</b>		<b>R\$ 4.136.222,82</b>	<b>R\$ 21.037.685,01</b>	<b>R\$ 31.663.498,80</b>	<b>R\$ 24.745.452,20</b>	<b>R\$ 10.320.766,17</b>	<b>R\$ 52.493.552,07</b>	<b>R\$ 79.007.244,47</b>	<b>R\$ 61.745.229,22</b>

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; DIF, difusão; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; Pop, população.

**QUADRO 19. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O ESTADO DE SÃO PAULO (CMED 10/2020 – PMVG18%).**

Ano	Pop elegível	CMED – Taxas de difusão 30% – 50%				CMED – 100% população elegível			
		MPH IR DIF	MPH ER DIF	LDX DIF	Mix DIF	MPH IR 100%	MPH ER 100%	LDX 100%	Mix
2021	4.801	R\$ 1.114.430,51	R\$ 3.330.149,65	R\$ 5.088.531,74	R\$ 4.001.835,84	R\$ 3.714.768,35	R\$ 11.100.498,82	R\$ 16.961.772,47	R\$ 13.339.452,79
2022	4.838	R\$ 1.310.180,22	R\$ 3.915.090,43	R\$ 5.982.332,34	R\$ 4.704.758,30	R\$ 3.743.372,07	R\$ 11.185.972,66	R\$ 17.092.378,12	R\$ 13.442.166,57
2023	4.875	R\$ 1.508.878,41	R\$ 4.508.841,86	R\$ 6.889.595,77	R\$ 5.418.268,50	R\$ 3.772.196,03	R\$ 11.272.104,65	R\$ 17.223.989,43	R\$ 13.545.671,26
2024	4.912	R\$ 1.710.558,87	R\$ 5.111.504,94	R\$ 7.810.476,37	R\$ 6.142.487,82	R\$ 3.801.241,94	R\$ 11.358.899,86	R\$ 17.356.614,15	R\$ 13.649.972,93
2025	4.950	R\$ 1.915.255,75	R\$ 5.723.181,69	R\$ 8.745.130,04	R\$ 6.877.538,86	R\$ 3.830.511,50	R\$ 11.446.363,39	R\$ 17.490.260,08	R\$ 13.755.077,72
<b>AIO 5 anos</b>		<b>R\$ 7.559.303,77</b>	<b>R\$ 22.588.768,57</b>	<b>R\$ 34.516.066,26</b>	<b>R\$ 27.144.889,31</b>	<b>R\$ 18.862.089,89</b>	<b>R\$ 56.363.839,38</b>	<b>R\$ 86.125.014,24</b>	<b>R\$ 67.732.341,26</b>

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; DIF, difusão; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; Pop, população.

**QUADRO 20. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O BRASIL (MENOR PREÇO SIASG - 28/04/2019 A 28/10/2020).**

Ano	Pop elegível	SIASG – Taxas de difusão 30% – 50%				SIASG – 100% população elegível			
		MPH IR DIF	MPH ER DIF	LDX DIF	Mix DIF	MPH IR 100%	MPH ER 100%	LDX 100%	Mix
2021	21961	R\$ 2.789.518,78	R\$ 14.188.069,67	R\$ 21.354.247,23	R\$ 16.688.632,78	R\$ 9.298.395,94	R\$ 47.293.565,55	R\$ 71.180.824,09	R\$ 55.628.775,93
2022	22130	R\$ 3.279.497,76	R\$ 16.680.204,10	R\$ 25.105.120,75	R\$ 19.619.991,13	R\$ 9.369.993,59	R\$ 47.657.726,01	R\$ 71.728.916,43	R\$ 56.057.117,50
2023	22301	R\$ 3.776.857,02	R\$ 19.209.876,20	R\$ 28.912.491,64	R\$ 22.595.502,92	R\$ 9.442.142,54	R\$ 48.024.690,50	R\$ 72.281.229,09	R\$ 56.488.757,31
2024	22472	R\$ 4.281.681,17	R\$ 21.777.516,28	R\$ 32.777.007,55	R\$ 25.615.674,33	R\$ 9.514.847,04	R\$ 48.394.480,62	R\$ 72.837.794,55	R\$ 56.923.720,74
2025	22646	R\$ 4.794.055,68	R\$ 24.383.559,06	R\$ 36.699.322,79	R\$ 28.681.016,69	R\$ 9.588.111,36	R\$ 48.767.118,12	R\$ 73.398.645,57	R\$ 57.362.033,39
<b>AIO 5 anos</b>		<b>R\$ 18.921.610,40</b>	<b>R\$ 96.239.225,31</b>	<b>R\$ 144.848.189,95</b>	<b>R\$ 113.200.817,85</b>	<b>R\$ 47.213.490,46</b>	<b>R\$ 240.137.580,80</b>	<b>R\$ 361.427.409,74</b>	<b>R\$ 282.460.404,87</b>

**Legenda:** AIO, análise de impacto orçamentário; DIF, difusão; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; Pop, população.

**QUADRO 21. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O BRASIL (CMED 10/2020 – PMVG18%).**

Ano	Pop elegível	CMED – Taxas de difusão 30% – 50%				CMED – 100% população elegível			
		MPH IR DIF	MPH ER DIF	LDX DIF	Mix DIF	MPH IR 100%	MPH ER 100%	LDX 100%	Mix
2021	21961	R\$ 5.098.086,05	R\$ 15.234.139,21	R\$ 23.278.053,28	R\$ 18.306.842,24	R\$ 16.993.620,17	R\$ 50.780.464,03	R\$ 77.593.510,94	R\$ 61.022.807,48
2022	22130	R\$ 5.993.564,86	R\$ 17.910.015,76	R\$ 27.366.843,34	R\$ 21.522.439,08	R\$ 17.124.471,04	R\$ 51.171.473,60	R\$ 78.190.980,98	R\$ 61.492.683,09
2023	22301	R\$ 6.902.531,79	R\$ 20.626.197,58	R\$ 31.517.220,61	R\$ 24.786.470,70	R\$ 17.256.329,47	R\$ 51.565.493,95	R\$ 78.793.051,53	R\$ 61.966.176,75
2024	22472	R\$ 7.825.141,44	R\$ 23.383.146,71	R\$ 35.729.891,11	R\$ 28.099.492,34	R\$ 17.389.203,20	R\$ 51.962.548,26	R\$ 79.399.758,03	R\$ 62.443.316,31
2025	22646	R\$ 8.761.550,03	R\$ 26.181.329,94	R\$ 40.005.568,08	R\$ 31.462.064,93	R\$ 17.523.100,07	R\$ 52.362.659,88	R\$ 80.011.136,17	R\$ 62.924.129,85
<b>AIO 5 anos</b>		<b>R\$ 34.580.874,18</b>	<b>R\$ 103.334.829,21</b>	<b>R\$ 157.897.576,43</b>	<b>R\$ 124.177.309,29</b>	<b>R\$ 86.286.723,95</b>	<b>R\$ 257.842.639,72</b>	<b>R\$ 393.988.437,65</b>	<b>R\$ 309.849.113,49</b>

**Legenda:** AIO, análise de impacto orçamentário; DIF, difusão; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; Pop, população.

**QUADRO 22. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO 1 (MENOR PREÇO SIASG - 28/04/2019 A 28/10/2020).**

Ano	Pop elegível	SIASG – Taxas de difusão 30% – 50%				SIASG – 100% população elegível			
		MPH IR DIF	MPH ER DIF	LDX DIF	Mix DIF	MPH IR 100%	MPH ER 100%	LDX 100%	Mix
2021	165179	R\$ 20.980.997,35	R\$ 106.713.693,42	R\$ 160.613.152,13	R\$ 106.265.134,17	R\$ 69.936.657,84	R\$ 355.712.311,40	R\$ 535.377.173,77	R\$ 354.217.113,89
2022	164395	R\$ 24.361.766,28	R\$ 123.908.983,68	R\$ 186.493.521,19	R\$ 123.388.145,91	R\$ 69.605.046,52	R\$ 354.025.667,64	R\$ 532.838.631,98	R\$ 352.537.559,75
2023	163561	R\$ 27.700.702,07	R\$ 140.891.501,89	R\$ 212.053.650,31	R\$ 140.299.279,99	R\$ 69.251.755,17	R\$ 352.228.754,74	R\$ 530.134.125,77	R\$ 350.748.199,97
2024	163147	R\$ 31.084.445,85	R\$ 158.101.922,83	R\$ 237.956.792,33	R\$ 157.437.358,82	R\$ 69.076.546,32	R\$ 351.337.606,29	R\$ 528.792.871,85	R\$ 349.860.797,37
2025	163014	R\$ 34.510.076,36	R\$ 175.525.388,36	R\$ 264.180.584,51	R\$ 174.787.586,73	R\$ 69.020.152,71	R\$ 351.050.776,72	R\$ 528.361.169,03	R\$ 349.575.173,45
<b>AIO 5 anos</b>		<b>R\$ 138.637.987,90</b>	<b>R\$ 705.141.490,18</b>	<b>R\$ 1.061.297.700,48</b>	<b>R\$ 702.177.505,61</b>	<b>R\$ 346.890.158,56</b>	<b>R\$ 1.764.355.116,80</b>	<b>R\$ 2.655.503.972,40</b>	<b>R\$ 1.756.938.844,44</b>

**Legenda:** AIO, análise de impacto orçamentário; DIF, difusão; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; Pop, população.

**QUADRO 23. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO 1 (CMED 10/2020 – PMVG18%).**

Ano	Pop elegível	CMED – Taxas de difusão 30% – 50%				CMED – 100% população elegível			
		MPH IR DIF	MPH ER DIF	LDX DIF	Mix DIF	MPH IR 100%	MPH ER 100%	LDX 100%	Mix
2021	165179	R\$ 38.344.581,36	R\$ 114.581.567,43	R\$ 175.082.805,48	R\$ 116.258.238,51	R\$ 127.815.271,22	R\$ 381.938.558,09	R\$ 583.609.351,59	R\$ 387.527.461,70
2022	164395	R\$ 44.523.228,03	R\$ 133.044.646,03	R\$ 203.294.739,32	R\$ 134.991.487,18	R\$ 127.209.222,95	R\$ 380.127.560,09	R\$ 580.842.112,34	R\$ 385.689.963,38
2023	163561	R\$ 50.625.421,02	R\$ 151.279.265,17	R\$ 231.157.582,77	R\$ 153.492.933,34	R\$ 126.563.552,55	R\$ 378.198.162,92	R\$ 577.893.956,92	R\$ 383.732.333,36
2024	163147	R\$ 56.809.504,48	R\$ 169.758.590,02	R\$ 259.394.341,19	R\$ 172.242.666,00	R\$ 126.243.343,28	R\$ 377.241.311,17	R\$ 576.431.869,31	R\$ 382.761.480,00
2025	163014	R\$ 63.070.139,55	R\$ 188.466.666,99	R\$ 287.980.637,17	R\$ 191.224.498,10	R\$ 126.140.279,09	R\$ 376.933.333,99	R\$ 575.961.274,35	R\$ 382.448.996,19
<b>AIO 5 anos</b>		<b>R\$ 253.372.874,44</b>	<b>R\$ 757.130.735,65</b>	<b>R\$ 1.156.910.105,93</b>	<b>R\$ 768.209.823,13</b>	<b>R\$ 633.971.669,09</b>	<b>R\$ 1.894.438.926,26</b>	<b>R\$ 2.894.738.564,51</b>	<b>R\$ 1.922.160.234,62</b>

**Legenda:** AIO, análise de impacto orçamentário; DIF, difusão; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; Pop, população.

**QUADRO 24. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO 2 (MENOR PREÇO SIASG - 28/04/2019 A 28/10/2020).**

Ano	Pop elegível	SIASG – Taxas de difusão 30% – 50%				SIASG – 100% população elegível			
		MPH IR DIF	MPH ER DIF	LDX DIF	Mix DIF	MPH IR 100%	MPH ER 100%	LDX 100%	Mix
2021	2707847	R\$ 343.950.776,24	R\$ 1.749.404.810,19	R\$ 2.633.002.493,97	R\$ 1.742.051.379,80	R\$ 1.146.502.587,47	R\$ 5.831.349.367,29	R\$ 8.776.674.979,92	R\$ 5.806.837.932,66
2022	2695008	R\$ 399.373.217,74	R\$ 2.031.294.814,35	R\$ 3.057.270.839,23	R\$ 2.022.756.490,39	R\$ 1.141.066.336,39	R\$ 5.803.699.469,58	R\$ 8.735.059.540,66	R\$ 5.779.304.258,25
2023	2681329	R\$ 454.109.869,96	R\$ 2.309.696.752,36	R\$ 3.476.289.349,32	R\$ 2.299.988.196,52	R\$ 1.135.274.674,89	R\$ 5.774.241.880,90	R\$ 8.690.723.373,29	R\$ 5.749.970.491,30
2024	2674545	R\$ 509.581.079,43	R\$ 2.591.834.800,54	R\$ 3.900.931.021,82	R\$ 2.580.940.308,49	R\$ 1.132.402.398,73	R\$ 5.759.632.890,08	R\$ 8.668.735.604,05	R\$ 5.735.422.907,76
2025	2672362	R\$ 565.738.956,65	R\$ 2.877.465.382,95	R\$ 4.330.829.254,34	R\$ 2.865.370.274,22	R\$ 1.131.477.913,30	R\$ 5.754.930.765,90	R\$ 8.661.658.508,67	R\$ 5.730.740.548,44
<b>AIO 5 anos</b>		<b>R\$ 2.272.753.900,01</b>	<b>R\$ 11.559.696.560,38</b>	<b>R\$ 17.398.322.958,68</b>	<b>R\$ 11.511.106.649,42</b>	<b>R\$ 5.686.723.910,77</b>	<b>R\$ 28.923.854.373,75</b>	<b>R\$ 43.532.852.006,59</b>	<b>R\$ 28.802.276.138,41</b>

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; DIF, difusão; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; Pop, população.

**QUADRO 25. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO 2 (CMED 10/2020 – PMVG18%).**

Ano	Pop elegível	CMED – Taxas de difusão 30% – 50%				CMED – 100% população elegível			
		MPH IR DIF	MPH ER DIF	LDX DIF	Mix DIF	MPH IR 100%	MPH ER 100%	LDX 100%	Mix
2021	2707847	R\$ 628.599.694,51	R\$ 1.878.386.351,28	R\$ 2.870.209.925,86	R\$ 1.905.872.762,45	R\$ 2.095.332.315,02	R\$ 6.261.287.837,59	R\$ 9.567.366.419,55	R\$ 6.352.909.208,15
2022	2695008	R\$ 729.888.984,14	R\$ 2.181.059.771,00	R\$ 3.332.700.644,57	R\$ 2.212.975.199,70	R\$ 2.085.397.097,54	R\$ 6.231.599.345,73	R\$ 9.522.001.841,62	R\$ 6.322.786.284,85
2023	2681329	R\$ 829.924.934,75	R\$ 2.479.987.953,60	R\$ 3.789.468.569,98	R\$ 2.516.277.595,79	R\$ 2.074.812.336,87	R\$ 6.199.969.883,99	R\$ 9.473.671.424,94	R\$ 6.290.693.989,47
2024	2674545	R\$ 931.303.352,06	R\$ 2.782.927.705,32	R\$ 4.252.366.249,01	R\$ 2.823.650.262,27	R\$ 2.069.563.004,57	R\$ 6.184.283.789,60	R\$ 9.449.702.775,59	R\$ 6.274.778.360,60
2025	2672362	R\$ 1.033.936.713,87	R\$ 3.089.617.491,69	R\$ 4.720.994.052,02	R\$ 3.134.827.837,62	R\$ 2.067.873.427,75	R\$ 6.179.234.983,38	R\$ 9.441.988.104,05	R\$ 6.269.655.675,25
<b>AIO 5 anos</b>		<b>R\$ 4.153.653.679,32</b>	<b>R\$ 12.411.979.272,89</b>	<b>R\$ 18.965.739.441,44</b>	<b>R\$ 12.593.603.657,83</b>	<b>R\$ 10.392.978.181,75</b>	<b>R\$ 31.056.375.840,28</b>	<b>R\$ 47.454.730.565,74</b>	<b>R\$ 31.510.823.518,33</b>

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; DIF, difusão; LDX, lisdexanfetamina; MPH ER, metilfenidato de liberação prolongada; MPH IR, metilfenidato de liberação imediata; Pop, população.

#### 10.4. LIMITAÇÕES DA AIO

A presente AIO apresenta algumas limitações, principalmente relacionadas à população elegível. Embora a população do caso base tenha sido estimada a partir dados de utilização do MPH e da LDX, as informações eram provenientes apenas do Estado de São Paulo. Deste modo, a extrapolação para o Brasil foi feita considerando este único estado, o que pode não refletir de modo fidedigno as características socioeconômicas e demográficas dos demais estados brasileiros. Entretanto, não foram localizados dados de utilização de medicamentos para TDAH no Brasil e não houve retorno de outras Secretarias Estaduais de Saúde em tempo hábil para inclusão na presente análise. Ademais, deve-se considerar ainda que os dados informados pela SES/SP são gerais e podem incluir demandas de outras faixas etárias além da pediátrica.

Para os demais cenários, a população elegível foi calculada de acordo com o método epidemiológico. Embora se tenha utilizado a estimativa populacional e prevalência de TDAH brasileiras, este quantitativo pode não capturar de maneira fidedigna número de crianças e adolescentes que poderiam fazer uso do medicamento. Isso se deve ao fato de haver grande variabilidade quanto à prevalência geral de TDAH, que em geral considera cidades ou estados específicos ou avalia com diferentes sistemas de classificação, o que pode resultar em diferenças nas frequências obtidas. Em geral, o método epidemiológico tende a superestimar a população elegível, deste modo, com o intuito de reduzir este efeito, considerou-se o percentual de pacientes que de fato recebem tratamento descrito na literatura. Entretanto, o valor utilizado provém de estudo conduzido nos Estados Unidos, que têm características socioeconômicas e modelo de sistema de saúde distintos, o que pode limitar a extrapolação dos dados à nossa realidade.

Para os cenários que mesclaram as tecnologias, outro fator que se deve considerar é a escassez de dados quanto às proporções de uso dos medicamentos. Foram localizados alguns estudos que descreveram as proporções de uso do MPH e da LDH para o tratamento de TDAH, mas todos eles foram conduzidos com base em registros americanos. Deste modo, as proporções consideradas no “*mix* de tecnologias” foram oriundas destes dados. Além disso, também não foram localizados dados que pudessem fornecer taxas de difusão do medicamento que pudessem refletir a perspectiva do SUS, considerando as barreiras de acesso desde o agendamento de consultas médicas, realização de exames à obtenção do medicamento.

Todos os fatores apresentados anteriormente resultam em incertezas à estimativa de impacto orçamentário proposta, devendo ser levadas em consideração para a tomada de decisão.

### 11. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Os sítios eletrônicos das agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais *National Institute for Health and Care excellence – NICE*<sup>25</sup>, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*<sup>77</sup>, *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services – SBU*<sup>78</sup>; *Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud*<sup>79</sup> *Finnish National Institute for Health and Welfare*<sup>80</sup>, *Scottish Medicines Consortium - SMC*<sup>81</sup> e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC*<sup>82</sup> foram pesquisados quanto às recomendações acerca do MPH e da LDX para o tratamento de TDAH.

A agência NICE<sup>25</sup> recomenda o uso do MPH como primeira linha de tratamento farmacológico para crianças a partir de cinco anos e adolescentes e considerar troca para LDX em caso de pouca melhora dos sintomas e prejuízos associados após seis semanas de tratamento com dose adequada.

O CADTH<sup>77</sup> avaliou a LDX em 2009 e não recomendou sua incorporação devido à ausência de evidências de que o medicamento ofereça benefícios terapêuticos superiores quando comparados a outras opções menos onerosas. Não foi identificada avaliação do MPH para o tratamento de TDAH. Entretanto, em relatório avaliando as principais diretrizes na área, foi fornecido quadro em que constam a LDX e diferentes apresentações do MPH como medicamentos com financiamento público no Canadá (RC0290-000). Diversas revisões sistemáticas sobre TDAH foram localizadas no site, mas não apresentam recomendações.

O SMC<sup>81</sup> refere que a indicação do uso de metilfenidato para pacientes com TDAH deve ser feito de acordo com avaliação de especialista. Metilfenidato OROS® é recomendado como segunda linha de tratamento devido ao alto custo do medicamento. A lisdexanfetamina é recomendada após falha de tratamento com metilfenidato<sup>81</sup>.

No site do PBAC<sup>82</sup> foram localizadas apenas avaliações do metilfenidato SODAS e da lisdexanfetamina, ambas recomendadas para pacientes com TDAH a partir de seis anos.

Nas demais agências de avaliação de tecnologia em saúde não foram localizadas avaliações do MPH e da LDX para o tratamento de TDAH.

## 12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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



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

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

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

Detectaram-se os seguintes medicamentos potenciais para a indicação terapêutica em questão: MMH-MAP (Prospecta®), SHP465 (Mydayis®), viloxazina (Supernus®), serdexmetilfenidato e TRN-110 (**Quadro 26**).

**QUADRO 26. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE.**

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para TDAH
MMH-MAP (Prospecta®)	Não definido	Oral	Fase 3 <sup>a</sup>	<b>Anvisa, EMA e FDA</b> Sem registro
SHP465 (Mydayis®)	Estimulador da liberação de dopamina/inibidor de captação de dopamina	Oral	Fase 3 <sup>b</sup>	<b>Anvisa e EMA</b> Sem registro <b>FDA</b> Registrado (2017)
Viloxazina (Supernus®)	Inibidor da receptação de norepinefrina	Oral	Fase 3 <sup>c</sup>	<b>Anvisa, EMA e FDA</b> Sem registro
Serdexmetilfenidato	Agonista de adrenoceptor $\alpha 2$	Oral	Fase 3 <sup>b</sup>	<b>Anvisa, EMA e FDA</b> Sem registro
TRN-110	Não definido	Oral	Fase 3	<b>Anvisa, EMA e FDA</b> Sem registro

**Fontes:** www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 23/10/2020.**

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

<sup>a</sup> Ainda não recrutando

<sup>b</sup> Concluído

<sup>c</sup> Ativo, não recrutando

O MMH-MAP está sendo desenvolvido para a indicação. O estudo de fase 3 “*Clinical Trial of Efficacy and Safety of Prospecta in the Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Children*” (NCT04569357) tem previsão de ser iniciado em novembro de 2020. É um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Os responsáveis pelo estudo pretendem alocar 366 indivíduos. A previsão de conclusão do estudo é dezembro de 2022 (169).

O SHP465 (Mydayis®) é uma combinação de sais de anfetamina (aspartato de anfetamina; sulfato de anfetamina; sacarato de dextroamfetamina e sulfato de dextroanfetamina) de longa duração. O medicamento foi registrado no FDA em 2017 e tem indicação em bula para o tratamento de pacientes com TDAH a partir de 13 anos de idade (170).

A viloxazina está em fase de pré-registro no FDA para o tratamento não estimulante do TDAH em pacientes de 6 a 17 anos, em sistema de liberação prolongada (171). Foi localizado um estudo de extensão de fase 3 (NCT02736656), cujo objetivo é avaliar a segurança e a eficácia do medicamento em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos aprovados para TDAH no FDA. A previsão de término do estudo é junho de 2021 (172).

O serdexmetilfenidato é uma pró-droga formulada em sistema de liberação prolongada. O medicamento está em fase de pré-registro no FDA (171). Foram localizados dois estudos clínicos de fase 3 (NCT03460652 e NCT03292952), que avaliaram sua segurança e a eficácia, respectivamente, em crianças de 6 a 12 anos de idade (173,174).

O TRN-110 é um medicamento oral de liberação prolongada que está em desenvolvimento para o tratamento de crianças e adultos com TDAH. A companhia farmacêutica responsável pela tecnologia solicitou registro no FDA (171,175).

### 13. DA EVIDÊNCIA À DECISÃO

Com base na abordagem GRADE<sup>83</sup>, foi construída tabela EtD (do Inglês, *Evidence-to-Decision*), com a sumarização dos achados e análise dos principais fatores que poderiam influenciar na decisão de incorporação do MPH e LDX (Tabela 3). Em reunião de consenso que contou com a participação de representantes das áreas técnicas do Ministério da Saúde, de metodologistas, especialistas e representantes de sociedades médicas e de coletivos de pacientes, foram discutidos cada item desta tabela. A sumarização dos principais pontos discutidos encontra-se na **Tabela 3**. Cabe ressaltar que, posteriormente a esta reunião, os custos dos medicamentos foram atualizados para apresentação ao plenário da Conitec, tendo resultado em diferenças no impacto orçamentário estimado.

**TABELA 3. SÍNTESE DOS ACHADOS REFERENTES AO USO DO METILFENIDATO E LISDEXANFETAMINA (TABELA ETD).**

## PERGUNTA

**Deve-se usar metilfenidato ou lisdexanfetamina para o tratamento de TDAH em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos?**

<b>População:</b>	Crianças com idade entre 6 e 17 anos com TDAH
<b>Intervenção:</b>	Metilfenidato (liberações prolongada ou imediata) ou lisdexanfetamina
<b>Comparação:</b>	Comparação dos medicamentos e apresentações entre si
<b>Principais desfechos:</b>	Melhora clínica e eventos adversos gerais
<b>Perspectiva:</b>	SISTEMAÚNICO DE SAÚDE (SUS)

## AVALIAÇÃO

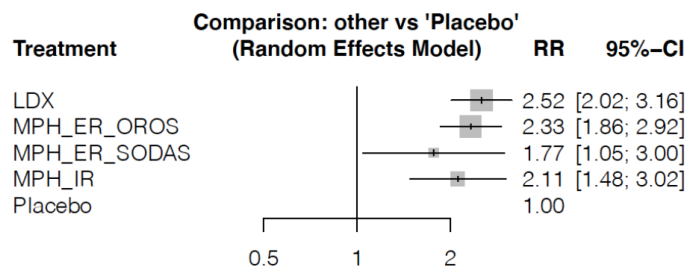
<b>Problema</b> O problema é uma prioridade?		
<b>JULGAMENTO</b>	<b>EVIDÊNCIAS DE PESQUISA</b>	<b>CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Não</li> <li>○ Provavelmente não</li> <li>○ Provavelmente sim</li> <li>● Sim</li> <li>○ Há variabilidade</li> <li>○ Não é possível dar uma resposta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· TDAH é o tipo de transtorno do neurodesenvolvimento mais comum na infância, podendo também estar presente na idade adulta;</li> <li>· A prevalência mundial estimada em crianças e adolescentes é de 3% a 8%, dependendo do sistema de classificação utilizado.</li> <li>· No Brasil, os dados de prevalência são semelhantes aos relatados em todo o mundo, com 7,6% de crianças e adolescentes entre de 6 a 17 anos com sintomas de TDAH;</li> <li>· O TDAH gera uma demanda crescente por serviços de saúde mental e está associado a mais sintomas, problemas familiares e escolares em comparação com a população em geral;</li> <li>· O TDAH também está associado a resultados psicológicos negativos, como um risco aumentado de desenvolver distúrbios de personalidade e possivelmente condições psicóticas.</li> </ul>	
<b>Efeitos desejáveis</b> Quão substanciais (considerados importantes) são os efeitos esperados desejáveis		
<b>JULGAMENTO</b>	<b>EVIDÊNCIAS DE PESQUISA</b>	<b>CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS</b>

- o Não relevante
- o Pequeno
- Moderado
- o Grande
- o Há variabilidade
- o Não é possível dar uma resposta

- Melhora na sintomatologia:
  - Todos os tratamentos ativos foram superiores ao placebo.
  - MPH OROS vs. MPH IR: MPH OROS superior ao IR na taxa de remissão e na gravidade dos sintomas, IOWA-Conners' e CGI (Steele et al., 2007); O estudo de Wolraich et al., 2001 não encontrou diferenças em sintomatologia quando avaliado pelo IOWA Conners';
  - LDX vs. MPH: Nos estudos de Newcorn et al., 2007, pacientes em uso de LDX apresentaram maior redução de sintomas.

- Melhora clínica (todos os medicamentos foram superiores ao placebo, mas não diferentes entre si);

FIGURA 4. META-ANÁLISE EM REDE DAS COMPARAÇÕES ENTRE TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E PLACEBO PARA O DESFECHO DE MELHORIA CLÍNICA.



Between-study standard deviation: 0.21 , Number of studies: 10 , Number of treatments: 5  
 All outcomes are versus the reference treatment (treatment labelled 1)

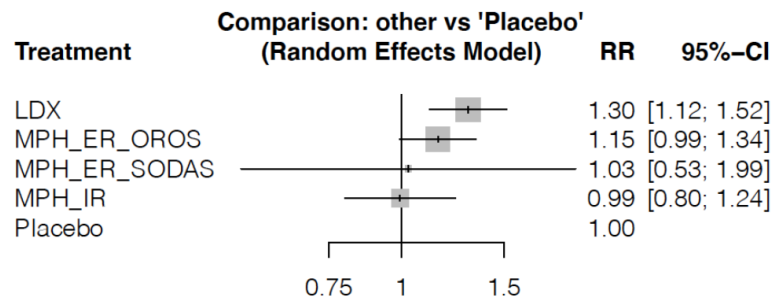
QUADRO 5. RESULTADOS DE EFEITO DE TRATAMENTO PARA TODOS OS PARES DE COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE MELHORIA CLÍNICA

	<b>LDX</b>	1,14 [0,89; 1,46]	.	.	2,42 [1,91; 3,07]
	1,08 [0,86; 1,36]	<b>MPH_ER_OROS</b>	1,17 [0,83; 1,64]	.	2,35 [1,83; 3,01]
	1,19 [0,82; 1,73]	1,10 [0,80; 1,51]	<b>MPH_IR</b>	.	2,67 [1,56; 4,58]
	1,43 [0,80; 2,53]	1,32 [0,74; 2,33]	1,19 [0,63; 2,25]	<b>MPH_ER_SODAS</b>	1,77 [1,05; 3,00]
	2,52 [2,02; 3,16]	2,33 [1,86; 2,92]	2,11 [1,48; 3,02]	1,77 [1,05; 3,00]	<b>Placebo</b>

- Muito frequentemente podem ocorrer nasofaringite, diminuição do apetite, nervosismo, insônia, náusea e boca seca.

· Comumente, podem ocorrer ansiedade, inquietação, distúrbio do sono agitação, discinesia, tontura, tremores, cefaleia, sonolência, tosse, rash cutâneo, prurido, urticaria, febre, queda de cabelo, hiperidrose, artralgia, nervosismo, diminuição de peso, fenômeno de Raynaud e sensação de frio em extremidades.

**Figura 6.** Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de eventos adversos gerais.



Between-study standard deviation: 0.15 , Number of studies: 10 , Number of treatments: 5  
All outcomes are versus the reference treatment (treatment labelled 1)

**QUADRO 7. RESULTADOS DE EFEITO DE TRATAMENTO PARA TODOS OS PARES DE COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GERAIS**

	Placebo	MPH_IR	MPH_ER_SODAS	MPH_ER_OROS	LDX
Placebo	1,17 [0,88; 1,54]	0,97 [0,50; 1,89]	0,81 [0,69; 0,96]	0,74 [0,63; 0,87]	
MPH_IR	1,01 [0,81; 1,25]	.	1,04 [0,80; 1,35]	.	
MPH_ER_SODAS	0,97 [0,50; 1,89]	0,97 [0,48; 1,94]	.	.	
MPH_ER_OROS	0,87 [0,74; 1,01]	0,86 [0,70; 1,07]	0,89 [0,45; 1,76]	.	0,93 [0,77; 1,12]
LDX	0,77 [0,66; 0,90]	0,76 [0,60; 0,98]	0,79 [0,40; 1,56]	0,89 [0,75; 1,05]	.

Meta-análise em rede (downward arrow) / Meta-análise pairwise (upward arrow)

### Efeitos indesejáveis

Quão substanciais (considerados importantes) são os efeitos esperados indesejáveis?

JULGAMENTO

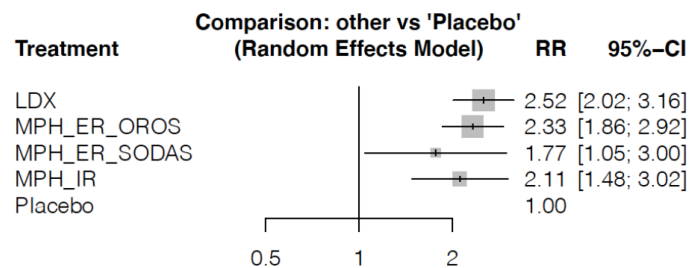
EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

- Grande
- Moderado
- Pequeno
- Não relevante
- Varies
- Não é possível dar uma resposta

- Melhora na sintomatologia:
  - Todos os tratamentos ativos foram superiores ao placebo.
  - MPH OROS vs. MPH IR: MPH OROS superior ao IR na taxa de remissão e na gravidade dos sintomas, IOWA-Conners' e CGI (Steele et al., 2007); O estudo de Wolraich et al., 2001 não encontrou diferenças em sintomatologia quando avaliado pelo IOWA Conners';
  - LDX vs. MPH: Nos estudos de Newcorn et al., 2007, pacientes em uso de LDX apresentaram maior redução de sintomas.
- Melhora clínica (todos os medicamentos foram superiores ao placebo, mas não diferentes entre si);

FIGURA 4. META-ANÁLISE EM REDE DAS COMPARAÇÕES ENTRE TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E PLACEBO PARA O DESFECHO DE MELHORIA CLÍNICA.



Between-study standard deviation: 0.21 , Number of studies: 10 , Number of treatments: 5  
 All outcomes are versus the reference treatment (treatment labelled 1)

QUADRO 5. RESULTADOS DE EFEITO DE TRATAMENTO PARA TODOS OS PARES DE COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE MELHORIA CLÍNICA

	<b>LDX</b>	1,14 [0,89; 1,46]	.	.	2,42 [1,91; 3,07]
	1,08 [0,86; 1,36]	<b>MPH_ER_OROS</b>	1,17 [0,83; 1,64]	.	2,35 [1,83; 3,01]
	1,19 [0,82; 1,73]	1,10 [0,80; 1,51]	<b>MPH_IR</b>	.	2,67 [1,56; 4,58]
	1,43 [0,80; 2,53]	1,32 [0,74; 2,33]	1,19 [0,63; 2,25]	<b>MPH_ER_SODAS</b>	1,77 [1,05; 3,00]
	2,52 [2,02; 3,16]	2,33 [1,86; 2,92]	2,11 [1,48; 3,02]	1,77 [1,05; 3,00]	<b>Placebo</b>

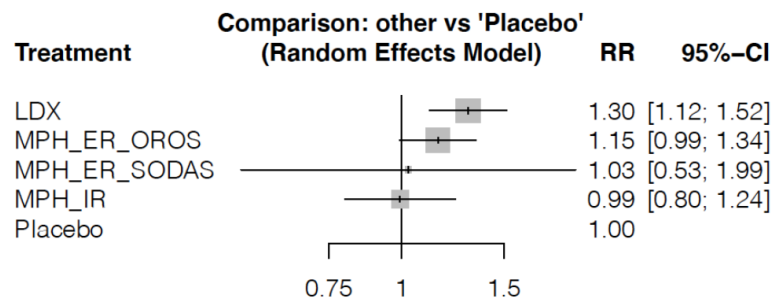
Meta-análise em rede (left arrow) and Meta-análise pairwise (right arrow)

- Muito frequentemente podem ocorrer nasofaringite, diminuição do apetite, nervosismo, insônia, náusea e boca seca.



· Comumente, podem ocorrer ansiedade, inquietação, distúrbio do sono agitação, discinesia, tontura, tremores, cefaleia, sonolência, tosse, rash cutâneo, prurido, urticaria, febre, queda de cabelo, hiperidrose, artralgia, nervosismo, diminuição de peso, fenômeno de Raynaud e sensação de frio em extremidades.

**Figura 6.** Meta-análise em rede das comparações entre tratamentos farmacológicos e placebo para o desfecho de eventos adversos gerais.



Between-study standard deviation: 0.15 , Number of studies: 10 , Number of treatments: 5  
All outcomes are versus the reference treatment (treatment labelled 1)

**QUADRO 7. RESULTADOS DE EFEITO DE TRATAMENTO PARA TODOS OS PARES DE COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GERAIS**

	<b>Placebo</b>	1,17 [0,88; 1,54]	0,97 [0,50; 1,89]	0,81 [0,69; 0,96]	0,74 [0,63; 0,87]
	1,01 [0,81; 1,25]	<b>MPH_IR</b>	.	1,04 [0,80; 1,35]	.
	0,97 [0,50; 1,89]	0,97 [0,48; 1,94]	<b>MPH_ER_SODAS</b>	.	.
	0,87 [0,74; 1,01]	0,86 [0,70; 1,07]	0,89 [0,45; 1,76]	<b>MPH_ER_OROS</b>	0,93 [0,77; 1,12]
	0,77 [0,66; 0,90]	0,76 [0,60; 0,98]	0,79 [0,40; 1,56]	0,89 [0,75; 1,05]	<b>LDX</b>

Meta-análise em rede (left arrow)      Meta-análise pairwise (right arrow)

### Certeza da evidência

Qual é a certeza geral da evidência dos efeitos?

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Muito baixo</li> <li>● Baixo</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Alto</li> <li>○ Nenhum estudo incluído</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· A qualidade geral da evidência foi baixa para o desfecho de melhora clínica, embora a maioria das medidas de efeito tenham sido de grande magnitude. A avaliação foi penalizada pelo alto risco de viés dos estudos e pela evidência indireta.</li> <li>· Já para o desfecho de eventos adversos gerais, a qualidade geral da evidência foi muito baixa, considerando os mesmos fatores para <i>downgrade</i>, como também pela inconsistência observada em uma das comparações.</li> </ul>	

### Valores e preferências

Existe uma incerteza importante sobre a variabilidade (enquanto) como as pessoas que valorizam o resultado principal?

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Importante incerteza ou variabilidade</li> <li>● Possivelmente incerteza ou variabilidade importante</li> <li>○ Provavelmente não há incerteza ou variabilidade importante</li> <li>○ Nenhuma incerteza ou variabilidade importante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Todos os medicamentos considerados são de administração por via oral, o que representa maior comodidade e facilidade de uso.</li> <li>· O metilfenidato está disponível em diversas apresentações. O medicamento de liberação imediata deve ser administrado em dois períodos, mais comumente de manhã e no início da tarde, podendo haver maior risco de esquecimento de doses.</li> <li>· Ambas as apresentações de metilfenidato ER (SODAS® e OROS®) e lisdexanfetamina são medicamentos administrados uma vez ao dia, o que confere maior praticidade e reduz a chance de esquecimento de doses subsequentes.</li> <li>· Poucos estudos reportaram adesão ao tratamento. Em um deles, discute-se que a substituição de um medicamento em regime de múltiplas doses para administração uma vez ao dia pode aumentar a adesão ao tratamento em aproximadamente 25%. Entretanto, esta discussão foi baseada em resultados para outras condições clínicas, que não TDAH. Ademais, neste estudo a adesão ao tratamento foi de 100% em todos os braços de tratamento. Em um ensaio clínico randomizado, observou-se que a proporção de pacientes que perderam uma dose do medicamento no grupo que recebeu metilfenidato uma vez ao dia foi inferior ao que recebeu metilfenidato de duas a três vezes ao dia (56% vs. 84%, respectivamente)<sup>49</sup>. Este estudo, entretanto, não apresentou nenhuma análise estratificada de acordo com esta variável, de modo que não podem ser tiradas conclusões definitivas acerca de eficácia e adesão ao medicamento.</li> <li>· Frequentemente ocorrem anorexia, cefaleia, insônia e irritabilidade, fatores que podem resultar em dificuldades por parte do usuário.</li> </ul>	

### Equilíbrio dos efeitos

O equilíbrio entre efeitos desejáveis e efeitos indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorecer a comparação</li> <li>○ Provavelmente favorece a comparação</li> <li>○ Não favorece a intervenção ou a comparação</li> <li>● Provavelmente favorece a intervenção</li> <li>○ Favorece a intervenção</li> <li>○ Há variabilidade</li> <li>○ Não é possível dar uma resposta</li> </ul>	<p>Conforme observado em efeitos desejáveis e indesejáveis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Metilfenidato (em suas diferentes apresentações) e lisdexanfetamina resultam em melhora clínica quando comparado ao placebo, mas não apresentam diferenças significativas entre si.</li> <li>· Quanto à segurança, os resultados sugerem que há maior risco de eventos adversos gerais com a lisdexanfetamina quando comparada ao placebo e ao metilfenidato de liberação imediata.</li> </ul>	

## Recursos necessários\*

Quão grande são os requisitos de recursos (custos)?

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Grandes custos</li> <li>○ Custos moderados</li> <li>○ necessidade de recursos similares</li> <li>○ Economia moderada</li> <li>○ Grande economia</li> <li>○ Há variabilidade</li> <li>○ Não é possível dar uma resposta</li> </ul>	<p>· <b>Valor base:</b> preço unitário mínimo pago em compras federais no ano de 2019-2020 (BPS/SIASG)</p> <p><b>Metilfenidato:</b> 10 mg- R\$ 0,51 40mg- R\$ 5,71 54mg- R\$ 6,29</p> <p><b>Lisdexanfetamina:</b> 50mg- R\$ 8,85</p> <p><b>Acesso 100% (com preços PMVG18%).</b></p> <p>· <b>Ano 1</b> MPH IR: R\$ 2.055.797.743,04 MPH ER: R\$ 6.063.614.977,68 LDX: R\$ 9.260.973.486,69 Mix: R\$ 6.152.468.928,21</p> <p>· <b>5 anos:</b> MPH IR: R\$ 10.196.884.253,80 MPH ER: R\$ 30.075.906.200,50 LDX: R\$ 45.935.002.624,07 Mix: R\$ 30.516.627.303,58</p> <p><b>Acesso 100% (com preços SIASG)</b></p> <p>· <b>Ano 1</b> MPH IR: R\$ 2.016.263.171,06 MPH ER: R\$ 5.930.185.797,24 LDX: R\$ 8.747.024.050,93 Mix: R\$ 5.944.121.733,86</p> <p>· <b>5 anos:</b> MPH IR: R\$ 10.000.790.325,84 MPH ER: R\$ 29.414.089.193,64 LDX: R\$ 43.385.781.560,62 Mix: R\$ 29.483.212.303,25</p> <p><b>Acesso variável: 30 a 50% (com preços PMVG18%)</b></p> <p>· <b>Ano 1</b> MPH IR: R\$ 616.739.322,91 MPH ER: R\$ 1.819.084.493,30 LDX: R\$ 2.778.292.046,01 Mix: R\$ 1.845.740.678,46</p> <p>· <b>5 anos:</b></p>	<p>* Após a reunião de consenso, os custos dos medicamentos foram atualizados para apresentação ao plenário da Conitec, resultando em alterações no impacto orçamentário discutido em consenso.</p>

	<p>MPH IR: R\$ 4.075.282.855,19          MPH ER: R\$ 12.020.125.152,20          LDX: R\$ 18.358.365.554,37          Mix: R\$ 12.196.263.579,45</p> <p><b>Acesso variável: 30 a 50% (com preços SIASG)</b></p> <p>· <b>Ano 1</b>          MPH IR: R\$ 604.878.951,32          MPH ER: R\$ 1.779.055.739,17          LDX: R\$ 2.624.107.215,28          Mix: R\$ 1.783.236.520,16</p> <p>· <b>5 anos:</b>          MPH IR: R\$ 3.996.912.031,05          MPH ER: R\$ 11.755.623.620,73          LDX: R\$ 17.339.544.840,58          Mix: R\$ 11.783.249.336,24</p>	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

### Custo efetividade

A custo-efetividade da intervenção favo- rece a intervenção ou a comparação?

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Favorece a comparação</li> <li>○ Provavelmente favorece a comparação</li> <li>○ Não favorece a intervenção ou a comparação</li> <li>○ Provavelmente favorece a intervenção</li> <li>○ Favorece a intervenção</li> <li>○ Há variabilidade</li> <li>○ Nenhum estudo incluído</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Considerando-se que para o desfecho de melhora clínica (avaliado pela escala CGI-I) não houve diferença entre os tratamentos farmacológicos, realizou-se análise de custo-minimização para comparação entre os tratamentos.</li> <li>· Considerando-se o menor preço pago em compras públicas pelo governo federal em 2019, a lisdexanfetamina, comparada ao metilfenidato de liberação prolongada e imediata, resultou em custos incrementais de R\$ 1.040,25 e R\$ 2.485,65, respectivamente, em um ano, por paciente adicional que apresentou melhora clínica.</li> <li>· O metilfenidato de liberação prolongada, comparada ao de liberação imediata, resultou em custo incremental de R\$ 1.445,40 por paciente que apresentou melhora clínica.</li> </ul>	

### Equidade

Qual seria o impacto na equidade em saúde?

JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduziria</li> <li>○ Provavelmente reduziria</li> <li>○ Provavelmente sem impacto</li> <li>● Provavelmente aumentaria</li> <li>○ Aumentaria</li> <li>○ Há variabilidade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Famílias com menor renda, atualmente, não teriam condição de arcar com o tratamento;</li> <li>· Atualmente não existem medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento de TDAH.</li> </ul>	

o Não é possível dar uma resposta		
<b>Aceitabilidade</b> A intervenção é compatível com as principais partes interessadas?		
<b>JULGAMENTO</b>	<b>EVIDÊNCIAS DE PESQUISA</b>	<b>CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS</b>
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Há variabilidade <input type="radio"/> Não é possível dar uma resposta	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Atualmente o SUS não disponibiliza nenhum medicamento para TDAH, assim pressupõe-se que a incorporação de um ou mais medicamentos seja bem aceita para pacientes, pais e demais envolvidos;</li> <li>· Deve-se ressaltar que o tratamento farmacológico alcança melhores resultados se acompanhados de intervenções não medicamentosas como terapia e apoio educacional.</li> </ul>	
<b>Viabilidade</b> A intervenção é viável para implementar?		
<b>JULGAMENTO</b>	<b>EVIDÊNCIAS DE PESQUISA</b>	<b>CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS</b>
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Há variabilidade <input type="radio"/> Não é possível dar uma resposta	<ul style="list-style-type: none"> <li>· O medicamento é facilmente disponível em farmácias;</li> <li>· O fornecimento dos medicamentos deverá ser feito por meio de prescrição de medicamentos controlados;</li> <li>· Na modalidade liberação imediata, será necessário articulação entre pais e professores para auxílio e supervisão na administração da dose do medicamento da tarde.</li> </ul>	

## RESUMO DOS JULGAMENTOS

PROBLEMA	JULGAMENTO						
	Não	Provavelmente não	Provavelmente sim	Sim		Há variabilidade	Não é possível dar uma resposta
EFEITOS DESEJÁVEIS	Não relevante	Pequeno	<b>Moderado</b>	Grande		Há variabilidade	Não é possível dar uma resposta
EFEITOS INDESEJÁVEIS	Grande	<b>Moderado</b>	Pequeno	Não relevante		Varies	Não é possível dar uma resposta
CERTEZA DA EVIDÊNCIA	Muito baixo	<b>Baixo</b>	Moderado	Alto			Nenhum estudo incluído

	JULGAMENTO						
VALORES E PREFERÊNCIAS	Importante incerteza ou variabilidade	<b>Possivelmente incerteza ou variabilidade importante</b>	Provavelmente não há incerteza ou variabilidade importante	Nenhuma incerteza ou variabilidade importante			
EQUILÍBRIO DOS EFEITOS	Favorecer a comparação	Provavelmente favorece a comparação	Não favorece a intervenção ou a comparação	<b>Provavelmente favorece a intervenção</b>	Favorece a intervenção	Há variabilidade	Não é possível dar uma resposta
RECURSOS NECESSÁRIOS	<b>Grandes custos</b>	Custos moderados	necessidade de recursos similares	Economia moderada	Grande economia	Há variabilidade	Não é possível dar uma resposta
CUSTO EFETIVIDADE	<b>Favorece a comparação</b>	Provavelmente favorece a comparação	Não favorece a intervenção ou a comparação	Provavelmente favorece a intervenção	Favorece a intervenção	Há variabilidade	Nenhum estudo incluído
EQUIDADE	Reduziria	Provavelmente reduziria	Provavelmente sem impacto	<b>Provavelmente aumentaria</b>	Aumentaria	Há variabilidade	Não é possível dar uma resposta
ACEITABILIDADE	Não	Provavelmente não	<b>Provavelmente sim</b>	Sim		Há variabilidade	Não é possível dar uma resposta
VIABILIDADE	Não	Provavelmente não	<b>Provavelmente sim</b>	Sim		Há variabilidade	Não é possível dar uma resposta

## TIPO DE RECOMENDAÇÃO

Recomendação forte contra a intervenção (a favor do comparador) <input type="radio"/>	Recomendação fraca/condicional contra a intervenção (a favor do comparador) <input type="radio"/>	Recomendação fraca/condicional, sendo indiferente à intervenção ou ao comparador <input type="radio"/>	<b>Recomendação fraca/condicional a favor da intervenção (contra o comparador)</b> <input checked="" type="radio"/>	Recomendação forte a favor da intervenção (contra o comparador) <input type="radio"/>
------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------

## CONCLUSÕES

### RECOMENDAÇÃO

O painel recomendou fracamente o MPH IR em relação às demais opções de tratamento ativo. Durante o processo o grupo levantou a necessidade de outras opções terapêuticas a depender do quadro clínico de cada indivíduo. Ademais foi enfatizada a necessidade de um posicionamento ativo em psicoeducação, para que se tenha maior efetividade no manejo clínico da condição.

## 14. CONSIDERAÇÕES FINAIS



## 14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este relatório incluiu 17 ensaios clínicos randomizados que avaliaram medicamentos estimulantes (metilfenidato e lisdexanfetamina) para o tratamento de pacientes pediátricos a partir de 6 anos com TDAH. O risco de viés dos estudos incluídos foi alto e houve heterogeneidade clínica entre os participantes. Apesar da baixa qualidade, os resultados se mostraram consistentes entre os estudos nos resultados agregados da meta-análise.

Não foram localizados estudos que tenham avaliado diretamente todas as possíveis combinações em pares para os desfechos de melhora clínica (avaliada pela escala CGI) e eventos adversos gerais, sendo necessária uma meta-análise em rede para que estes resultados fossem obtidos. Foram localizadas algumas revisões sistemáticas com esta metodologia, mas nenhuma foi capaz de responder à pergunta do presente relatório (que comparava todas as intervenções). Optou-se por utilizar a escala CGI como desfecho de eficácia nestas análises por ter sido a escala reportada de modo mais homogêneo e em maior número de estudos. Desfechos mais relevantes, como melhora de sintomatologia (avaliada pelas escalas ADHD – RS – IV e IOWA-Conners', por exemplo), foram reportados de modos variados, impedindo que os resultados fossem agrupados. Qualidade de vida, outro desfecho clinicamente relevante, foi reportada por apenas um estudo, que utilizou escala não padronizada para este desfecho<sup>40</sup>. Por fim, outras revisões sistemáticas utilizaram melhora clínica avaliada pela escala CGI-I como medida de eficácia em outras análises<sup>41,42</sup>.

Segundo os resultados da meta-análise em rede, que incluiu dez estudos, os medicamentos avaliados no presente dossiê resultam em melhora clínica (avaliada pelo CGI) estatisticamente significativa em relação ao placebo. Entretanto, quando comparados entre si, não foram evidenciadas diferenças entre eles. No que diz respeito à meta-análise de eventos adversos gerais, observou-se que a LDX resultou em maior risco para eventos adversos quando comparada ao placebo e ao MPH de liberação imediata. Para as outras comparações, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes. Nenhuma das análises apresentou heterogeneidade estatística importante. Inconsistência entre as metanálises direta e indireta foram observadas somente para a comparação MPH de liberação prolongada OROS® vs. metilfenidato de liberação prolongada na meta-análise de eventos adversos gerais e, embora a direção de efeito entre as duas análises tenha diferido, os resultados não foram estatisticamente significantes. Deve-se considerar que a revisão sistemática com meta-análise apresenta limitações.

A qualidade da evidência foi avaliada por meio da metodologia GRADE. Para o desfecho de melhora clínica, as metanálises incluíram estudos com risco de viés incerto e alto. Embora para a maioria das comparações tenha se observado grande magnitude de efeito, essa classificação de viés e o uso de evidência indireta resultou em qualidade da evidência baixa. Já para o desfecho de eventos adversos gerais, a qualidade da evidência recebeu *downgrade* pelo risco de viés, pela evidência indireta e pela. Ademais, não foram observados efeitos de grande magnitude para este desfecho,

o que resultou em qualidade da evidência muito baixa. Estas avaliações resultam em uma certeza baixa e muito baixa no corpo de evidências para os desfechos de melhora clínica e eventos adversos gerais, respectivamente.

No que diz respeito à avaliação econômica, considerando o desfecho de melhora clínica, para o qual não houve diferença entre os medicamentos, realizou-se uma análise de custo minimização. Com base nos custos anuais de tratamento segundo SIASG e PMVG 18%, a opção com menor custo foi o MPH de liberação imediata. Comparando as demais opções a ele, obteve-se que a LDX e o MPH de liberação prolongada (média de custos entre OROS® e SODAS®) resultariam em um custo incremental de R\$ 2.817,80 e R\$ 1.730,10, respectivamente, para o menor preço pago em compras públicas (SIASG). Quando se comparou a LDX ao MPH de liberação prolongada, verificou-se um custo incremental de R\$ 1.087,70 para preços SIASG. Deve-se considerar que esta análise se baseou nos resultados de comparações indiretas, o que pode introduzir incertezas ao modelo, embora as etapas da revisão sistemática e da meta-análise tenham sido conduzidas seguindo preceitos de rigor metodológico.

Nas análises de impacto orçamentário propostas observou-se que, independentemente da estimativa da população elegível (demanda estimada a partir de dados estaduais ou método epidemiológico), da fonte dos custos considerada (PMVG 18% ou SIASG) ou das taxas de difusão consideradas (100% ou de 30% a 50%), o cenário mais oneroso foi aquele que considerou somente a incorporação da LDX. Já o cenário menos oneroso foi o que considerou a incorporação do MPH de liberação imediata. O caso-base, que considerou dados de utilização extrapolados a partir das demandas do Estado de São Paulo, foi o que resultou em menor impacto orçamentário. Deve-se ter cautela ao interpretar estes resultados, pois existem incertezas quanto à população elegível, dada a variabilidade na prevalência de TDAH relatada e a ausência de informações quanto a taxas de difusão que considerem barreiras de acesso aos serviços de saúde no SUS. Sabe-se que no Brasil estas barreiras de acesso existem e são diversas. Entretanto, não foram localizados estudos na literatura que quantificasse o impacto destas barreiras para que pudessem ser incorporadas à estimativa. Deste modo, estes resultados devem ser considerados com cautela no momento da tomada de decisão.

De um modo geral, observou-se que os medicamentos para tratamento de TDAH registrados no Brasil parecem eficazes para promover melhora clínica em relação ao placebo. Quando comparados entre si, entretanto, não foram observadas diferenças entre as opções. Embora esta diferença não tenha sido observada nas análises, deve-se considerar que existem variações individuais que podem influenciar na resposta ao tratamento. Para a maioria das comparações, o uso destes medicamentos parece ser seguro, não tendo resultado em aumento estatisticamente significativo do risco de eventos adversos gerais. Estes resultados devem ser interpretados com cautela, dada a baixa e muito baixa qualidade da evidência para os desfechos de melhora clínica e eventos adversos, respectivamente. No que diz respeito ao custo dos medicamentos, deve-se considerar que, embora algumas apresentações consideradas não apresentem custo unitário alto, quando considerado o tratamento para um ano e a população elegível, o impacto orçamentário pode ser alto, o que foi observada nas estimativas propostas.

## 15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 93ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de dezembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da lisdexanfetamina e metilfenidato para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade em crianças e adolescentes entre 6-17 anos.

Para tomar a decisão a Conitec considerou os seguintes aspectos: I) as evidências que sustentam a eficácia e a segurança para TDAH são frágeis dada sua baixa/muito baixa qualidade apontadas no GRADE e RoB 2.0 e II) um elevado aporte de recursos financeiros apontados na AIO. A matéria foi disponibilizada em Consulta Pública.

## 16. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 69 foi realizada entre os dias 05/01/2021 e 25/01/2021. Foram recebidas 1.202 contribuições, sendo 89 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 1.113 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das

contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

## 16.1 Contribuições técnico-científicas

Das 89 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, houve 75 contribuições contrárias à recomendação preliminar da Conitec, sete a favor e sete opinaram com “não concordo e não discordo”. Dentre as contribuições a favor, apenas uma realmente concordou com o dossiê. Foram anexadas 6 referências e avaliadas de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos no relatório.

### 16.1.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições técnico-científicas foi de pessoas físicas (97%), predominando pacientes (43%) (TABELA 4).

**TABELA 4:** CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 69 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Tipo de Contribuição	N	%
<b>Pessoa Física</b>		
Paciente	38	43
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	21	23
Profissional de saúde	14	16
Interessado no tema	13	15
<b>Pessoa Jurídica</b>		
	3	3
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>100</b>

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta pública, 85% dos pacientes eram do sexo feminino, predominantemente declarado de cor da pele branca (57%), na faixa etária de 25 a 39 anos (42%) e da região Sudeste (52%) (TABELA 5).

**TABELA 5:** CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 69 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Tipo de Contribuição	N	%	
<b>Sexo</b>	Feminino	73	85
	Masculino	13	15
<b>Cor ou Etnia</b>	Amarelo	0	0
	Branco	49	57
	Indígena	0	0
	Pardo	27	31
	Preto	10	12
	<b>Faixa etária</b>	menor 18	0

Tipo de Contribuição	N	%
18 a 24	21	24
25 a 39	36	42
40 a 59	25	29
60 ou mais	4	5
<b>Regiões brasileiras</b>		
Norte	3	3
Nordeste	28	31
Sul	7	8
Sudeste	46	52
Centro-oeste	4	4

### 16.1.2 Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 7 a favor da recomendação preliminar a respeito do uso do metilfenidato e da lisdexanfetamina para o tratamento do TDAH. Contudo, apenas uma argumentou que realmente fosse a favor da recomendação, representada pelo trecho a seguir:

*“Tenho dezenas de depoimentos de minhas alunas, para quem eu ensino a intervenção comportamental e alimentar, que eliminaram os sintomas do TDAH com a alimentação e intervenção comportamental. O TDAH é um distúrbio Neurobiológico e estudos recentes apontam que a maioria tem origem autoimune, o que nos leva a entender que é um processo fisiológico que se inicia no intestino. Existe grande carência nutricional no TDAH e isso também já tem sido evidenciado em estudos. Portanto, se temos um tratamento natural, além de mais eficaz, sem efeitos colaterais, ele é muito menos oneroso.”*

As demais contribuições identificadas erroneamente como a favor às evidências clínicas sobre o uso de metilfenidato e da lisdexanfetamina para o tratamento do TDAH são representadas pelos trechos a seguir:

*“São medicamentos essenciais para o dia a dia da pessoa que é afetada com esse transtorno. Eu tive um diagnóstico tardio (34 anos) e minha vida mudou da água para o vinho depois de começar a tomar o metilfenidato, principalmente com relação as atividades laborais. E não compro o Venvanse (apesar de saber que possa ser mil vezes melhor para mim) porque é caro para o meu orçamento.”*

*“Remédios caros, mas que são necessários para tratamento, outros transtornos têm medicamentos pelo SUS ,porque com TDAH seria diferente?”*

*“Eu concordo pois já foi comprovado que a medicação ajuda milhares de pessoas com TDAH ao redor do mundo, e é uma medicação cara, de mais e infelizmente o TDAH não escolhe cor raça, etnias ele simplesmente vem, existem pessoas vendendo o almoço para comer a janta pra poder ter uma vida digna que é possível com a ritalina ou o "Venvanse" (lindexafetamina) essas medicações fazem toda diferença na vida profissional e educacional das pessoas com TDAH sejam elas crianças ou adultas!”*

Dentre as contribuições, foram identificadas 19 contrárias às evidências clínicas sobre o uso de metilfenidato e da lisdexanfetamina para o tratamento do TDAH, representadas pelos trechos a seguir:

*“Considerando que atualmente não há tratamento medicamentoso disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para pacientes pediátricos com TDAH, o placebo seria o comparador mais adequado ao metilfenidato. Neste caso, estudos que realizaram esta comparação mostraram resultado significativamente superior para metilfenidato, mesmo avaliando diferentes desfechos de eficácia. Um destaque é a melhora de sintomas, desfecho este, que muitas vezes não é alcançado por uma abordagem psicoterapêutica. Em termos de segurança, os eventos adversos reportados pelo uso de metilfenidato foram classificados, na maioria das vezes, com intensidade entre leve e moderada, sendo anorexia, insônia e cefaleia os eventos adversos mais frequentes”.*

Um estudo que tem como controle apenas um grupo placebo não permite uma comparação direta com outros medicamentos, dificultando o posicionamento do medicamento avaliado dentre os tratamentos já utilizados para a terapêutica da mesma doença. Os medicamentos avaliados no presente dossiê resultaram em melhora clínica (avaliada pela escala CGI) estatisticamente significativa em relação ao placebo. Entretanto, quando comparados entre si, não foram evidenciadas diferenças entre eles. No que diz respeito à meta-análise de eventos adversos gerais, observou-se que a lisdexanfetamina resultou em maior risco para eventos adversos quando comparada ao placebo e ao metilfenidato de liberação imediata.

*“dados da literatura apontam que a combinação de terapia comportamental com terapia farmacológica leva a melhores resultados que a terapia comportamental aplicada de forma isolada, principalmente em sintomas como habilidades sociais, internalização dos sintomas e agressividade. Em estudo clínico randomizado de 14 meses de seguimento, o tratamento medicamentoso apresentou resultados superiores à terapia comportamental para o domínio relacionado aos sintomas do TDAH, o mesmo foi observado na comparação do tratamento combinado versus terapia comportamental isolada. Neste contexto, considera-se necessária a*



*disponibilidade de alternativas medicamentosas que possam minimizar as desvantagens das abordagens psicossociais descritas acima.”*

Um relatório específico foi realizado comparando medicamentos e terapia comportamental e estará incluído no PCDT. Ademais, os estudos considerados no presente relatório de recomendação não excluíram pacientes submetidos à TCC, desde que fosse utilizada em ambos os grupos de tratamento.

*“Segundo o Relatório de Recomendação da CONITEC, a qualidade geral da evidência foi considerada baixa para o desfecho de melhora clínica e muito baixa para o desfecho de eventos adversos graves. No entanto, é importante destacar que esta análise foi realizada considerando os estudos incluídos na meta-análise desenvolvida no relatório.”*

A busca por estudos neste dossiê envolveu a realização de uma estratégia de busca sistemática da evidência seguindo as recomendações da Cochrane Library. A pergunta PICO, que direcionou as buscas nas bases de dados, foi definida pelos especialistas no dia da reunião de escopo. As principais bases de dados foram utilizadas para garantir a maior abrangência das buscas. Os estudos incluídos neste relatório foram avaliados seguindo critérios rigorosos de elegibilidade definidos a priori. Estes critérios abrangem o tipo de estudo a ser incluído, delineamento do estudo, qualidade metodológica, comparabilidade dos participantes, às intervenções, aos desfechos entre outros. Assim, foram incluídos somente aqueles estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade. Estes foram avaliados quanto a seu rigor metodológico, por meio de ferramenta padronizada e recomendada para esta finalidade. A qualidade do corpo de evidências foi avaliada por meio de ferramenta específica, de acordo com o preconizado pela Conitec.

*“na avaliação apresentada no Relatório de Recomendação da CONITEC, um dos domínios mais impactados foi o relato seletivo de desfechos. Entretanto, não é possível afirmar sua ocorrência. Isto porque as questões que avaliam este domínio no instrumento Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB2) definem como alto risco de viés quando os estudos não são cegos e há influência na ausência de cegamento na avaliação dos desfechos, e quando é provável que os instrumentos utilizados para avaliar os desfechos apresentem baixa validade ou não são adequados para avaliar o desfecho pretendido. Dos estudos que compararam metilfenidato ao placebo, o relato de cegamento foi frequente.*

A grande maioria dos estudos incluídos neste dossiê não reporta se houve cegamento dos avaliadores. Apenas o cegamento dos participantes é reportado em alguns estudos. Os questionários utilizados para avaliar os desfechos são, em sua maioria, questionários de autorrelato. Existem alguns problemas que afetam a validade e confiabilidade destes questionários. Um dos problemas, por exemplo, é um viés de resposta, que é a tendência de um indivíduo para responder

de certa maneira, independentemente da pergunta. Outro problema no uso de questionários de autorrelato pode ser a clareza dos itens, o que acarreta o risco de obter diferentes interpretações das questões. Estes fatores impactam no risco de viés dos estudos.

*“Além disso, os instrumentos utilizados para avaliação dos desfechos foram questionários ou medidas, em sua maioria, já validadas na literatura. Além da penalização pelo alto risco de viés, tanto a melhora clínica quanto os eventos adversos graves tiveram penalizações para evidência indireta, sendo esta considerada grave. Entretanto, considerando que atualmente não existe nenhum tratamento medicamentoso para TDAH no contexto do SUS, a comparação versus placebo poderia ser considerada suficiente, sem que haja evidência indireta para esta análise, uma vez que existem ensaios clínicos controlados por placebo para a população e intervenção de interesse.”*

Uma evidência é considerada indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparadores ou nos desfechos. Segundo as diretrizes metodológicas do sistema GRADE, a qualidade da evidência é reduzida em situações nas quais não há comparações diretas entre as intervenções (head-to-head). Considerando a pergunta clínica elaborada por especialistas em reunião de escopo e a necessidade de avaliação dos medicamentos para incorporação, a comparação indireta fez-se necessária para que fossem considerados aspectos de eficácia comparativa no contexto de tomada de decisão.

*“Destaca-se ainda, que para o desfecho de segurança, houve também rebaixamento para o fator imprecisão, com base nos achados da meta-análise em rede e pairwise na comparação entre as duas apresentações de liberação prolongada e liberação imediata. Fato que não acontece ao se avaliar apenas os resultados dos estudos versus placebo.”*

O rebaixamento ocorreu devido ao tamanho dos intervalos de confiança de 95% (IC) com base nas meta-análises realizadas neste dossiê. Na análise GRADE para este item, observam-se quão estreitos são os IC da estimativa. Se forem amplos, como no caso das análises apresentadas, a qualidade pode ser rebaixada em um nível, e se muito amplos em dois níveis.

*“Destaca-se ainda que, as evidências oriundas de ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e segurança de metilfenidato (liberação imediata e liberação prolongada) no tratamento de pacientes pediátricos com TDAH, mesmo apresentando desfechos avaliados com qualidade entre muito baixa e moderada suportaram sua recomendação à incorporação por agências de avaliação de tecnologias em saúde como o National Institute for Health and Care*

*Excellence (NICE) do Reino Unido, e o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) da Austrália. Adicionalmente, no cenário internacional, o tratamento com metilfenidato é recomendado por guidelines que abordam o tratamento da TDAH, como o da American Academy of Pediatrics de 2019. De acordo com a publicação, o uso de metilfenidato foi recomendado para os três grupos etários abordados. Em crianças em idade pré-escolar (de quatro a seis anos), metilfenidato deve ser considerado se as intervenções comportamentais utilizadas como primeira linha não levarem a melhoras, e em casos de perturbação funcional contínua e moderada a grave do quarto ao quinto ano de idade. Em crianças com idade entre seis e 12 anos e pacientes adolescentes (entre 12 e 18 anos), é recomendado o uso de medicamentos para TDAH aprovados pelo FDA (dentre os quais está o metilfenidato) junto com intervenções comportamentais. No Reino Unido, o guideline de diagnóstico e manejo do NICE publicado em 2018 e atualizado em 2019, recomenda o metilfenidato (liberação imediata e liberação prolongada) como primeira linha de tratamento farmacológico para crianças com idade  $\geq 5$  anos e jovens diagnosticados com TDAH.”*

A recomendação do metilfenidato e da lisdexanfetamina não é consenso entre as agências internacionais. O CADTH recomendou contra a incorporação da lisdexanfetamina considerando a ausência de evidência de benefícios terapêuticos em relação a outros medicamentos menos onerosos. Metilfenidato OROS® é recomendado apenas como segunda linha de tratamento devido ao alto custo do medicamento. No site do PBAC foram localizadas apenas avaliações do metilfenidato SODAS® e da lisdexanfetamina, ambas recomendadas para pacientes com TDAH a partir de seis anos. Agências de ATS da Suécia, Finlândia e Suécia também foram pesquisadas, mas não foram encontradas avaliações destas tecnologias.

Foram anexadas três referências relacionadas a evidência clínica, sendo um documento o formulário do DATASUS com as contribuições da NOVARTIS BIOCIENTIAS SA, uma norma técnica do estado do Pernambuco e um arquivo corrompido que não pode ser aberto.

**QUADRO 27. MOTIVO DE EXCLUSÃO DOS ESTUDOS ANEXADOS POR FORMULÁRIO TÉCNICO-CIENTÍFICO, RELACIONADOS A EVIDÊNCIA CLÍNICA, NA CONSULTA PÚBLICA Nº 69/2020**

Estudo	Motivo de exclusão
Norma Técnica Nº 25.2013	Norma Técnica para TDAH – Pernambuco – Não atende aos critérios de seleção do presente dossiê

**16.1.3 Avaliação econômica**

Houve 21 contribuições alusivas à avaliação econômica. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

*“A recomendação preliminar da Conitec considera o elevado aporte de recursos financeiros apontado na análise de impacto orçamentário, no entanto, deve-se considerar que esses medicamentos poderão ter suas versões genéricas (ou similares) registradas pela ANVISA em breve. Assim, o aporte financeiro necessário do SUS seria significativamente menor, uma vez que indústrias farmacêuticas com versão genérica destes medicamentos estariam dispostas a participar de processos de licitação para fornecimento destes produtos.”*

*“A avaliação econômica foi baseada em efetividade tomando como base artigos de qualidade duvidosa e para, além disso, foi uma análise temporal curta. O impacto econômico de crianças se desenvolvendo com dificuldades escolares e sociais é imensurável!”.*

*A Novartis reproduziu a avaliação econômica de custo-minimização apresentada no relatório de recomendação da CONITEC. O objetivo principal desta reprodução foi de apresentar para a CONITEC novos resultados levando em consideração **um preço proposto** pela Novartis para a incorporação de metilfenidato de liberação prolongada (sistema SODAS®). No modelo que a Novartis reproduziu foi utilizado como MPH de liberação prolongada somente o sistema SODAS®, para a elaboração das análises. Horizonte temporal: 12 meses. **Taxa de desconto: não aplicada.** Foi realizada uma análise de custo-minimização. No modelo reproduzido pela Novartis, adotou-se o cenário considerando o menor preço unitário para cada medicamento, utilizando-se para o metilfenidato de liberação prolongada o **preço proposto** pela Novartis para incorporação do metilfenidato de liberação prolongada sistema SODAS®, ao invés do preço obtido pelo SIASG. A partir dos custos unitários, foram estimados os custos anuais de cada tratamento. Para o custo unitário do metilfenidato de liberação prolongada (sistema SODAS®) foi considerado o preço unitário proposto pela Novartis de R\$ 5,68 por cápsula, de 20mg, 30mg ou 40mg, para incorporação deste medicamento. Na reprodução do modelo pela Novartis, com base na metodologia anteriormente exposta, a análise de custo-minimização evidenciou que MPH ER SODAS®, quando comparados ao MPH IR, resultou em um custo incremental anual de **R\$ 1.649,80**, considerando os preços SIASG (para MPH IR e LDX) e o preço proposto pela Novartis para incorporação de MPH ER SODAS®, na comparação entre LDX e MPH ER SODAS®, o tratamento com a LDX agregou um custo incremental de **R\$ 1.168,00**. Os resultados podem ser visualizados na Tabela 6 abaixo. Portanto, considerando o preço proposto pela Novartis para o*

*MPH ER (sistema SODAS®), a nova análise de custo-minimização mostrou que a incorporação do MPH ER (sistema SODAS®) tem o potencial de gerar uma redução de custo anual de R\$ 80,30 na comparação versus MPH IR, em relação ao resultado obtido na análise de custo-minimização elaborada pela CONITEC.”*

**TABELA 6- CUSTOS UNITÁRIOS E DIÁRIOS DE TRATAMENTO**

Estratégia	Frequência diária	mg/dia	Cp/dia	Custo/ cp	Custo/dia	Referência
MPH IR	2	40	4	R\$ 0,29	R\$1,16	SIASG
MPH ER SODAS	1	40	1	R\$ 5,68	R\$5,68	Preço proposto pela Novartis
LDX	1	54	1	R\$ 8,88	R\$8,88	SIASG

MPH IR: metilfenidato liberação imediata; MPH ER SODAS®: metilfenidato liberação prolongada sistema SODAS®; LDX: lisdexanfetamina; SIASG, Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais

**TABELA 7- RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO (ACM) DOS TRATAMENTOS PARA TDAH**

Comparação entre os tratamentos	ACM (SIASG e preço Novartis)
LDX vs. MPH IR	R\$ 2.817,80
LDX vs. MPH ER SODAS®	R\$ 1.168,00
MPH ER SODAS® vs. MPH IR	R\$ 1.649,80

TDAH, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade; ACM, Análise de Custo-Minimização; ER, liberação prolongada; IR, liberação imediata; LDX, lisdexanfetamina; MPH, metilfenidato; SIASG, Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais

Mesmo considerando o preço proposto pela Novartis para o MPH ER (sistema SODAS®), a nova análise de custo-minimização realizada pela empresa mostrou que a incorporação do MPH ER (sistema SODAS®) tem o potencial de gerar uma redução de custo anual de apenas R\$ 80,30 na comparação versus MPH IR, considerando-se a mesma eficácia entre os medicamentos.

Foi anexado apenas um documento (formulário do DATASUS) com as contribuições da NOVARTIS BIOCIENTIAS, considerado na presente análise.

#### 16.1.4 Análise de Impacto Orçamentário

Foram identificadas 23 contribuições a respeito da análise de impacto orçamentário, sendo que 11 foram contrárias à recomendação inicial da Conitec e 2 a favor. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

*“A Novartis reproduziu a análise de impacto orçamentário apresentada no relatório de recomendação da CONITEC. O objetivo principal desta reprodução foi de apresentar para a CONITEC novos resultados levando em consideração **um preço proposto** pela Novartis para a incorporação de metilfenidato de liberação prolongada (sistema SODAS®). Na reprodução do modelo de impacto orçamentário pela Novartis, o novo impacto orçamentário para o MPH de liberação prolongada (sistema SODAS®) foi de R\$ 92.650.644*

e R\$ 231.183.298, considerando taxas de difusão de 30% a 50% e 100%, respectivamente. O preço proposto pela Novartis para o MPH ER (sistema SODAS®) mostrou reduções em comparação aos valores de impacto orçamentário apresentados no relatório de recomendação da CONITEC. A análise mostrou uma redução no impacto orçamentário em comparação ao reportado no relatório de recomendação da CONITEC1 de R\$ 3,5 milhões e R\$ 8,9 milhões, para os cenários de difusão 30-50% e 100%, respectivamente, ao longo de cinco anos”.

**TABELA 8: DIFERENÇA NO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (IO)**

Cenário	Total MPH ER (difusão 30-50%)	Total Mix (difusão 30-50%)	Total MPH ER (difusão 100%)	Total Mix (difusão 100%)
AIO da CONITEC	R\$ 96.239.225	R\$ 113.200.818	R\$ 240.137.581	R\$ 282.460.405
AIO da Novartis	R\$ 92.650.644	R\$ 111.794.094	R\$ 231.183.298	R\$ 278.950.326
<b>Redução no IO</b>	<b>R\$ 3.588.581</b>	<b>R\$ 1.406.724</b>	<b>R\$ 8.954.283</b>	<b>R\$ 3.510.079</b>

### Atualização da AIO - nova proposta de preço

Considerando o valor propostos pela Novartis mencionado acima, foi recalculada a análise de impacto orçamentário caso- base para o Brasil. A análise mostrou os mesmos valores apresentados pela NOVARTIS, com uma redução no impacto orçamentário em R\$ 3,5 milhões e R\$ 8,9 milhões, para os cenários de difusão 30-50% e 100%, respectivamente, ao longo de cinco anos quando comparado ao primeiro relatório de recomendação da Conitec.



**QUADRO 28. PRIMEIRA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O BRASIL**

Ano	Pop elegível	SIASG – Taxas de difusão 30% – 50%		SIASG – 100% população elegível	
		MPH ER DIF	Mix DIF	MPH ER 100%	Mix
2021	21961	R\$ 14.188.069,67	R\$ 16.688.632,78	R\$ 47.293.565,55	R\$ 55.628.775,93
2022	22130	R\$ 16.680.204,10	R\$ 19.619.991,13	R\$ 47.657.726,01	R\$ 56.057.117,50
2023	22301	R\$ 19.209.876,20	R\$ 22.595.502,92	R\$ 48.024.690,50	R\$ 56.488.757,31
2024	22472	R\$ 21.777.516,28	R\$ 25.615.674,33	R\$ 48.394.480,62	R\$ 56.923.720,74
2025	22646	R\$ 24.383.559,06	R\$ 28.681.016,69	R\$ 48.767.118,12	R\$ 57.362.033,39
<b>AIO 5 anos</b>		<b>R\$ 96.239.225,31</b>	<b>R\$ 113.200.817,85</b>	<b>R\$ 240.137.580,80</b>	<b>R\$ 282.460.404,87</b>

**QUADRO 29: SEGUNDA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS DO CASO-BASE PARA O BRASIL COM DESCONTO DA NOVARTIS**

Ano	Pop elegível	SIASG – Taxas de difusão 30% – 50%		SIASG – 100% população elegível	
		MPH ER DIF	Mix DIF	MPH ER 100%	Mix
2021	21961	R\$ 13.659.023,00	R\$ 16.481.246,49	R\$ 45.530.076,67	R\$ 54.937.488,29
2022	22130	R\$ 16.058.230,39	R\$ 19.376.177,43	R\$ 45.880.658,26	R\$ 55.360.506,95
2023	22301	R\$ 18.493.575,73	R\$ 22.314.713,14	R\$ 46.233.939,33	R\$ 55.786.782,85
2024	22472	R\$ 20.965.473,30	R\$ 25.297.353,48	R\$ 46.589.940,66	R\$ 56.216.341,08
2025	22646	R\$ 23.474.341,60	R\$ 28.324.603,45	R\$ 46.948.683,20	R\$ 56.649.206,90
<b>AIO 5 anos</b>		<b>R\$ 92.650.644,02</b>	<b>R\$ 111.794.093,99</b>	<b>R\$ 231.183.298,12</b>	<b>R\$ 278.950.326,06</b>

**QUADRO 30: DIFERENÇA NO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (IO)**

Cenário	Total MPH ER (difusão 30-50%)	Total Mix (difusão 30-50%)	Total MPH ER (difusão 100%)	Total Mix (difusão 100%)
AIO da CONITEC (SIASG)	R\$ 96.239.225	R\$ 113.200.818	R\$ 240.137.581	R\$ 282.460.405
AIO da Novartis	R\$ 92.650.644	R\$ 111.794.094	R\$ 231.183.298	R\$ 278.950.326
<b>Redução no IO</b>	<b>R\$ 3.588.581</b>	<b>R\$ 1.406.724</b>	<b>R\$ 8.954.283</b>	<b>R\$ 3.510.079</b>

Foi anexado apenas um documento (formulário do DATASUS) com as contribuições da NOVARTIS BIOCIENCIAS, considerado na presente análise.

### 16.1.5 Outras contribuições técnico-científicas – pessoas jurídicas

#### **NOVARTIS BIOCIENCIAS SA**

*“A Novartis, alinhada com o mesmo comprometimento da CONITEC de disponibilizar as melhores alternativas terapêuticas para pacientes pediátricos com TDAH no Brasil, solicita a minuciosa avaliação dos dados aqui apresentados para a incorporação do medicamento metilfenidato de liberação prolongada sistema SODAS®. No cenário atual, a Ritalina® (metilfenidato) nas suas apresentações de liberação imediata e liberação prolongada são recomendadas para o tratamento da TDAH pelas principais agências de ATS do mundo, como Inglaterra (NICE) e Austrália (PBAC). Ainda, é recomendado como tratamento por guidelines internacionais relevantes como o da American Academy of Pediatrics e o do NICE. Isto ressalta a importância do alinhamento no Brasil com as mais atualizadas possibilidades terapêuticas disponíveis, principalmente quando a alternativa terapêutica disponível no SUS (terapia psicossocial) não possui sucesso no controle de sintomas e é de difícil acesso à população, principalmente para as famílias de baixa renda.”*

#### **Takeda Pharmaceutical Company**

*“A Takeda, uma líder fitofarmacêutica global com mais de 239 anos de história, cujos princípios de ética e de conduta são centrados no bem-estar do paciente, tem o compromisso de proporcionar acesso adequado aos seus produtos e serviços e, seja atuando de forma independente ou em colaboração com outras organizações e governos, esforça-se para encontrar soluções que tenham um impacto contínuo e significativo sobre os pacientes. Sendo assim, reconhece e valoriza a iniciativa dessa ilustre Comissão para estabelecer critérios diagnósticos e algoritmo de tratamento que orientem os profissionais de saúde em suas práticas de atenção e assistência aos indivíduos portadores do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) com base nas melhores evidências científicas disponíveis, através da elaboração de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Em concordância com a preocupação genuína da Takeda de tornar seus medicamentos inovadores acessíveis aos pacientes elegíveis, a empresa submeteu, em 10 de novembro de 2020, um dossiê para a incorporação de dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento de pacientes adultos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade, que no momento está em análise. Além dessa submissão, outro dossiê, para a incorporação de dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento de crianças e adolescentes com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade, está em elaboração e deverá ser submetido assim que possível. Ambos os dossiês foram elaborados em conformidade com as diretrizes do Ministério da Saúde e Conitec e alto rigor metodológico, contemplando*

*revisões sistemáticas de literatura que incluem estudos com evidências de boa qualidade e que comprovam a eficácia e segurança do uso de dimesilato de lisdexanfetamina no tratamento de pacientes com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade. A Conitec terá a oportunidade de avaliar esses dois dossiês, com metodologias, premissas populacionais e comerciais distintas, conforme seu devido rito. Cabe reforçar, ainda, que a Takeda lida com o TDAH com a devida seriedade, e reconhece a importância do correto diagnóstico da doença para que os pacientes sejam melhor tratados, conforme orientação médica. Assim, dado o perfil prejudicial do TDAH no funcionamento social, acadêmico e profissional<sup>1</sup> dos indivíduos acometidos com o transtorno, a Takeda considera valioso para os pacientes que o tratamento farmacológico esteja disponível no SUS.”*

As análises apresentadas no presente dossiê foram desenvolvidas seguindo critérios metodológicos rigorosos, explícitos e transparentes, de acordo com a metodologia adotada pela Conitec. Com base em seus resultados, a Comissão deliberou, preliminarmente, que estes medicamentos não fossem incorporados para a indicação proposta. Entretanto, à luz de novas evidências, as tecnologias poderão ser reavaliadas de acordo com o fluxo preconizado pela Conitec.

## 16.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 1.113 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 326 se tratavam de duplicações de outras contribuições, abordaram um tema diferente ou por não continham informação adicional (em branco). Destaca-se que 325 participantes declararam não ter experiência com os medicamentos avaliados no relatório. Houve 44 contribuições a favor da recomendação preliminar da Conitec, 1019 contrárias e 50 opinaram com “não concordo e não discordo”.

Foram anexadas 18 referências avaliadas de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos no relatório.

### 16.2.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições de experiência ou opinião foi de pessoas físicas (97%), predominando profissionais de saúde (43%) (**Tabela 9**).

**TABELA 9:** CONTRIBUIÇÕES EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 69 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Tipo de Contribuição	N	%
<b>Pessoa Física</b>	1113	100
Paciente	355	32
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	555	50
Profissional de saúde	85	8
Interessado no tema	118	10
<b>Pessoa Jurídica</b>	0	0

<b>Total</b>	1113	100
--------------	------	-----

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta públicas, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (78%), de cor branca (61%), faixa etária de 25 a 39 anos (48%) e da região Sudeste (57%) (Tabela 10).

**TABELA 10:** CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 69 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

	<b>Tipo de Contribuição</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>	Feminino	870	78
	Masculino	243	22
<b>Cor ou Etnia</b>	Amarelo	20	2
	Branco	682	61
	Indígena	0	0
	Pardo	336	30
	Preto	75	7
<b>Faixa etária</b>	menor 18	11	1
	18 a 24	127	11
	25 a 39	534	48
	40 a 59	412	37
	60 ou mais	29	3
<b>Regiões brasileiras</b>	Norte	45	4
	Nordeste	212	19
	Sul	142	13
	Sudeste	639	57
	Centro-oeste	74	7
	País estrangeiro	1	0

### 16.2.2 Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 52 contribuições sobre experiências como profissional de saúde com as tecnologias.

Apenas uma contribuição concordou com a recomendação preliminar que se baseou no seguinte fundamento:

*“Além da inexistência de evidências que ancorem práticas prescritivas destes fármacos, análises históricas no campo da medicina, bem como resultados de estudos publicados desde as décadas de 1930 com metilfenidato e derivados anfetamínicos, para uso em indivíduos diagnosticados com transtornos comprometedores do aprendizado, sinalizam que tais fármacos não são eficazes, nem seguros, e de que os maiores beneficiados são seus fabricantes.”*

Foram 44 contribuições que discordaram com a recomendação preliminar por apresentarem argumentação que se basearam nos seguintes fundamentos:

*“Pessoas com TDAH, desde que devidamente avaliadas e assistidas por equipe multiprofissional e com a devida indicação médica, podem necessitar de tais medicações para seu tratamento, impactando no desenvolvimento global e escolar de crianças, socialização, alívio do sofrimento nas diversas faixas etárias. Desta forma, é imprescindível que o SUS disponibilize tal tratamento, de forma a garantir o direito ao tratamento adequado para esta população.”*

*“A medicação ajuda crianças, adolescentes e adultos no tratamento do déficit de atenção, pois somente terapia não é eficaz, visto que as dificuldades enfrentadas pelas pessoas com transtornos são bem maiores socialmente e emocional.”*

*“TDAH é uma doença muito prevalente e os estudos demonstram efetividade e segurança do tratamento com essas medicações. Precisamos basear nossas opiniões em ciência e não em ideologia. O SUS precisa oferecer esse tratamento”.*

*“essas duas medicações têm o maior grau de evidência científica para TAH. Os revisores não souberam avaliar a evidência científica ou analisaram sob viés não científico.”*

*“Para ser coerente com a proposta do SUS de acesso universal ao cuidado, a Conitec deve tornar favorável a recomendação. Podemos ajudar muitas vidas com essa autorização.”*

*“Sou a favor por observar de perto os efeitos benéficos no consultório psicopedagógico nas crianças que os utilizam e pelos relatos dos proficiência da educação e pais que lidam diariamente com a criança.”*

*“Trata-se de um transtorno do neurodesenvolvimento, com importante impacto na funcionalidade do indivíduo, aumentando risco de outras comorbidades psiquiátricas, tais como Transtorno depressivo, ansioso, além do uso de substâncias psicoativas. Os medicamentos de primeira linha no tratamento são os psicoestimulantes e a falta na rede dificuldade de sobremaneira esse manejo.”*

*“Sou o único médico psiquiatra em minha região e atendo 16 municípios com cerca de 180 mil habitantes ao todo. Já trabalho há mais de 25 anos e uso metilfenidato com excelentes*

*resultados desde seu lançamento na década de oitenta. Nenhuma outra droga é mais eficaz ou se equipara aos resultados obtidos para o TDAH incluindo as medicações de segunda linha da rede SUS como é o caso da imipramina e ou fluoxetina. Em relação a falta de estudos é algo inexplicável tal afirmação pois é incontável o número da estudos e dados a respeito desta afixação para o TDAH.”*

*“O TDAH é um transtorno que acomete diversas crianças, adolescentes e adultos. O TDAH não tratado aumenta a chance de desenvolver ansiedade e depressão no futuro. Além disso, leva à maiores desistências escolares, menos anos de estudo, maiores dificuldades no mercado de trabalho e salários mais baixos. O TDAH não tratado também aumenta o risco de uso de drogas e de acidentes no trânsito. Os custos de um TDAH não tratado para as pessoas e para a sociedade é muito alto. Investir no tratamento do TDAH é investir e prevenir diversas consequências negativas. Os estimulantes são os tratamentos mais eficazes para o TDAH e não existe nenhum disponível no SUS. Essas são medicações caras e muitos não possuem recursos para pagar. O TDAH não escolhe classe social, mas no Brasil a sua dificuldade em pagar e ter acesso ao tratamento pode determinar se você vai melhorar ou não. Isso é socialmente injusto. No Brasil já existe uma limitação de opções para o tratamento do TDAH (somente 4 estimulantes, 2 antidepressivos e a clonidina). Em outros países existem diversas outras opções de estimulantes. No Canada, assim como qualquer medicação, os para tratamento de TDAH são disponíveis gratuitamente para toda a população. Todas as pessoas independentemente de nível social ou possibilidades de pagar ou não a medicação tem acesso ao tratamento. Trabalhei dois anos no sistema de saúde canadense e essa igualdade no tratamento era essencial para a melhora de todos os pacientes sem discriminação. Infelizmente, no Brasil, as vezes é frustrante e muito triste você atender um paciente, saber que ele melhoraria muito com o tratamento usando Ritalina ou Venvanse ou qualquer outro estimulante sem poder prescrever, pois eles não têm condições financeiras para arcar com os custos do tratamento. As pessoas que não possuem condições de pagar por essas medicações muitas vezes permanecem sintomáticas porque temos que utilizar outras medicações com custos menores que não ajudam tanto (e que também não estão disponíveis no SUS) . É uma injustiça ter uma criança ou mesmo adulto sem tratamento porque a família não tem condições financeiras para realizar o tratamento dela. Isso tem que ser mudado. Todas as pessoas, independentemente de sua condição financeira, deveriam ter acesso ao tratamento do TDAH.”*

*“A Conitec deve considerar que o TDHA é um dos transtornos que afeta uma significativa parcela da população e que causa problemas de ordem social e familiar.”*



Destaca-se que o PCDT segue metodologia específica na sua elaboração, no intuito de oferecer para os pacientes o tratamento mais eficaz e seguro para a sua condição clínica, considera a evidência científica publicada e a opinião de especialista de acordo com os seus níveis de hierarquia da evidência, sendo consenso de especialista o nível de evidência mais frágil. Não se questiona a ausência de pesquisas que avaliem os medicamentos, mas de estudos que comparem diretamente as opções terapêuticas disponíveis, justificando a condução de uma meta-análise indireta, sobretudo em contexto de incorporação de tecnologias. Os estudos desenvolvidos para avaliar os medicamentos para TDAH apresentam limitações metodológicas, o que resulta em baixa certeza que se tem na evidência.

Foram anexadas 3 referências pelos profissionais de saúde, sendo que 2 eram duplicatas e 1 documento estava corrompido não sendo possível visualizá-lo.

Dentre os efeitos positivos relacionados ao uso metilfenidato, os profissionais de saúde listaram:

- Melhora imediata da atenção, hiperatividade e impulsividade;
- Melhora de sintomas disruptivos;
- Melhora na socialização global;
- Melhora das queixas atencionais;
- Melhora na qualidade de vida;
- Melhora no desempenho escolar e laboral;

E quanto aos efeitos negativos, associados ao uso de metilfenidato foi mencionado:

- Insônia;
- Irritabilidade;
- Tentativa de suicídio;
- Agitação;
- Perda de apetite;
- Boca seca;
- Cefaleia;
- Incômodos estomacais.

### **16.2.3 Experiência como paciente**

Foram recebidas 334 contribuições sobre experiências como pacientes com as tecnologias, destas 13 concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC, 312 discordaram e nove opinaram com “não concordo e não discordo”.

Foram cinco contribuições que concordaram com a recomendação preliminar, mas na realidade estavam equivocadas, conclusão obtida por meio dos seguintes fundamentos:

*“O TDAH é um transtorno que atrapalha a qualidade de vida do indivíduo. Se existe um medicamento que melhore essa condição, o governo deve auxiliar, pois nem todos temos condições de arcar com os custos.”*

*“Acredito que atualmente com cada vez mais pessoas com esse transtorno é ideal que se ofereça uma pela saúde uma forma gratuita dessas pessoas se tratarem e conseguirem seguir com seu cotidiano normalmente.”*

*“Os portadores de TDAH precisam destes medicamentos para terem qualidade de vida. Pessoas com baixa renda precisam da distribuição gratuita de medicamentos. Sendo real a existência do Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, que sujeita seus portadores às lutas internas e externas constantes, o metilfenidato e a lisdexanfetamina devem estar inclusos ao acesso gratuito de medicamentos para pessoas com baixa renda.”*

As 312 contribuições que discordaram com a recomendação preliminar se basearam nos seguintes fundamentos:

*“A medicação é essencial para que o paciente consiga manter um nível normal de qualidade de vida.”*

*“Discordo, pois o medicamento apresenta contribuições significativas no que se refere a diminuição de esquecimentos, melhora da atenção nas atividades cotidianas, o que contribui até mesmo para se evitar acidentes decorrentes de distrações/ falta de foco”.*

*“Ambos os fármacos são absolutamente fundamentais no âmbito do tratamento de um transtorno de neurodesenvolvimento com grandes impactos e disfunção nas vidas de seus portadores. A falta de conhecimento por parte das entidades e órgãos públicos vai ao encontro de pacientes em progressiva degradação de suas capacidades mentais trazendo aos mesmos e a terceiros uma série de riscos como o aumento na incidência de acidentes de trânsito, por exemplo, dentre tantos outros. O diagnóstico ampliado, por meio de equipe multidisciplinar através de testes e entrevistas clínicas é suficiente para garantir o papel da esfera pública no que fora assegurado no Art. 198 da Constituição de 1988, no desempenho da integralidade em*

*saúde. A sua falta não ignora os possíveis gastos públicos com medicamentos de tratamento às comorbidades subjacentes ao TDAH que se mostram alarmantes na ausência de seu tratamento, que na maioria das vezes não é suficiente dispondo apenas de apoio psicológico terapêutico, bem como na maior incidência de internações hospitalares, uma conjuntura incabível atualmente”.*

*“A incorporação ajudaria inúmeras pessoas que têm o TDAH, mas não podem pagar pelo tratamento. Os melhores remédios têm um custo muito alto, não encaixando realidade financeira da maioria dos brasileiros. Muitas pessoas não conseguem se adaptaram ritalina, e acabam não tendo outra opção essa seria uma forma de dar uma opção”.*

*“A nossa Carta Magna no seu artigo 5 nos garante acesso à saúde e esse acesso deve ser de forma a privilegiar todos os cidadãos brasileiros! Eu sou TDAH, estudante da universidade Federal da Bahia, cidadã, contribuinte para essa nação e consciente que todos precisam ter acesso aos que lhe é de Direito! Ademais, não própria bandeira da nossa nação vem escrita uma frase positivista: “Ordem e Progresso”, mas, como teremos progresso se não existe ordem? Haja vista que a CF ordena por assim dizer que o Estado enquanto entidade garanta o progresso de seus cidadãos e por conseguinte da nação? É um tremendo absurdo que isso continue da forma que se encontra, e que possamos realmente garantir nosso acesso q uma medicação que traz consigo como um dos principais benefícios o melhor desempenho acadêmico do cidadão, dentre outros. No mais, que se cumpra a lei.”*

**QUADRO 31. MOTIVO DE EXCLUSÃO DOS ESTUDOS ANEXADOS POR PACIENTE NA CONSULTA PÚBLICA Nº 69 /2020**

Estudo	Motivo de exclusão
	Laudo neurológico
Silva et al, 2014	Livro- mentes inquietas – não atende aos critérios de seleção do presente relatório de recomendação
	Receita médica

Dentre os efeitos positivos relacionados ao uso metilfenidato, os pacientes listaram:

- Alto foco e produtividade, organização mental, ânimo;
- Melhora na socialização global;
- Melhora das queixas atencionais;
- Melhora na qualidade de vida;
- Melhora no desempenho escolar e laboral;

- Diminuição da ansiedade.

E quanto aos efeitos negativos, associados ao uso de metilfenidato foi mencionado:

- Insônia;
- Irritabilidade;
- Agitação;
- Perda/aumento de apetite;
- Boca seca;
- Cansaço.

#### 16.2.4 Experiência como familiar, cuidador ou responsável

Foram recebidas 402 contribuições sobre experiências como cuidador ou responsável com as tecnologias avaliadas, destas 16 concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC, 363 discordaram e 23 opinaram com “não concordo e não discordo”.

Por meio da argumentação apresentada, conclui-se que as contribuições que concordaram com a recomendação preliminar na realidade discordavam dela:

*“Acredito que nem todos tem recursos para comprar a medicação, já que existe o transtorno porque não dispõem a medicação pelo SUS.”*

*“Tem muitas crianças que ficam prejudicadas por não conseguirem uma consulta e nem o remédio aí eles ficam em desvantagem com quem pode comprar eu tenho duas crianças com Deficit de atenção e necessitava da doação do medicamento e da consulta com o médico.”*

*“Essa medicação ajuda muito a resolver os problemas de déficit de atenção e hiperatividade, porém, tem um custo alto se é difícil para muitas famílias manter o mesmo.”*

*“Concordo, por quem tem muitos pais como eu que não tem condições financeiras para comprar remédios de uso contínuo.”*

Foram 363 contribuições que discordaram com a recomendação preliminar por apresentarem argumentação que se basearam nos seguintes fundamentos:

*“Essa medicação é usada e reconhecida como a gente que contribui para uma melhora na vida das pessoas com TDAH, no entanto, tem um custo relativamente alto, fazendo com que muitas pessoas deixem de ser beneficiadas pelo avanço da ciência e conseqüentemente serem mais produtivas em sociedade”.*

*“São medicações muito caras. Os pacientes já necessitam de psicólogo, fonoaudiólogo, apoio psicopedagógico e postos de saúde, SUS e até mesmo alguns convênios, nunca têm profissionais capazes de lidar com esses transtornos, o que requer o pagamento desses recursos. São medicamentos de uso contínuo e a maioria das famílias não têm condições de arcar com todos os medicamentos para que as crianças e adolescentes possam ter o direito de frequentar uma escola e ambientes sociais, interagir com os outros etc.”*

*“O SUS tem que incluir os remédios para o tratamento TDAH e TOD pois temos no Brasil uma crescente população que necessita desses medicamentos. Como meu filho de 4 anos portador de TDAH”.*

Foram anexadas duas referências pelos cuidadores ou responsáveis, sendo duplicatas de documentos já anexados no Erro! Fonte de referência não encontrada.7.

Dentre os efeitos positivos relacionados ao uso metilfenidato, os profissionais de saúde listaram:

- Melhora na concentração na sala de aula e na execução de tarefas escolares;
- Melhora no comportamento;
- Melhora na impulsividade.

E quanto aos efeitos negativos, associados ao uso de metilfenidato foi mencionado:

- Insônia;
- Irritabilidade;
- Tentativa de suicídio;
- Agitação;
- Perda de apetite.

### **16.3 AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES**

A Consulta Pública nº 69 foi realizada entre os dias 05/01/2021 e 25/01/2001. Foram recebidas 1.202 contribuições, sendo 89 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 1.113 pelo formulário para contribuições

sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. As contribuições abordaram principalmente sobre a incorporação do metilfenidato e da lisdexanfetamina. Durante a consulta pública o laboratório NOVARTIS SA, fabricante do medicamento MPH ER (sistema SODAS®), enviou uma proposta fornecendo desconto no preço do medicamento. O impacto orçamentário caso-base para o Brasil foi recalculado considerando o novo preço proposto para o MPH ER (sistema SODAS®) (R\$ 5,68), mantendo as premissas anteriores. A análise mostrou os mesmos valores apresentados pela NOVARTIS, com uma redução no impacto orçamentário em R\$ 3,5 milhões e R\$ 8,9 milhões, para os cenários de difusão 30-50% e 100%, respectivamente, ao longo de cinco anos quando comparado ao primeiro relatório de recomendação da CONITEC.

## 17. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 95ª Reunião Ordinária, no dia 04 de março de 2021, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do metilfenidato e da lisdexanfetamina para o tratamento de TDAH em crianças e adolescentes (6 a 17 anos completos). Os estudos considerados no presente relatório de recomendação apresentaram limitações metodológicas importantes, o que resultou em baixa confiança na evidência. Na consulta pública, não foram sugeridas outras referências que pudessem reduzir as incertezas. Embora tenha sido apresentada redução de preço para uma das tecnologias avaliadas, ainda assim o impacto orçamentário em cinco anos seria vultoso. Os membros presentes entenderam que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 596/2021.

## 18. DECISÃO

### PORTARIA SCTIE/MS Nº 9, DE 18 DE MARÇO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar a lisdexanfetamina e metilfenidato para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes entre 6-17 anos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.166668/2020-00, 0019590541.

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

Art. 1º Não incorporar a lisdexanfetamina e metilfenidato para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes entre 6-17 anos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.



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

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

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

HÉLIO ANGOTTI NETO

## 19. REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed., (DSM-5)*. (American Psychiatric Publishing, 2013).
2. Polanczyk, G. & Lima, M. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review. *ICASSP, IEEE Int. Conf. Acoust. Speech Signal Process. - Proc.* 1385–1388 (2007). doi:10.1109/ICASSP.2014.6853824
3. Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E. & Glasziou, P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* **135**, e994-1001 (2015).
4. Polanczyk, G. V., Willcutt, E. G., Salum, G. A., Kieling, C. & Rohde, L. A. ADHD prevalence estimates across three decades: An updated systematic review and meta-regression analysis. *Int. J. Epidemiol.* **43**, 434–442 (2014).
5. Willcutt, E. G. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics* **9**, 490–499 (2012).
6. Lima Teles da Hora, A. F., Silva, S. S. da C., Ramos, M. F. H., Pontes, F. A. R. & Nobre, J. P. dos S. A prevalência do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH): uma revisão de literatura. *Psicologia* **29**, 47–62 (2015).
7. Arruda, M. A., Querido, C. N., Bigal, M. E. & Polanczyk, G. V. ADHD and Mental Health Status in Brazilian School-Age Children. *J. Atten. Disord.* **19**, 11–17 (2015).
8. Spencer, T. J., Biederman, J. & Mick, E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J. Pediatr. Psychol.* **32**, 631–642 (2007).
9. Biederman, J. & Faraone, S. V. The Massachusetts General Hospital studies of gender influences on attention-deficit/hyperactivity disorder in youth and relatives. *Psychiatr. Clin. North Am.* **27**, 225–232 (2004).
10. Agency for Healthcare Research and Quality. Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clinical Focus* (1999).
11. Moreira, M. T., Remor, K. V. T., Sakae, T. M. & Blatt, C. R. TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE: PREVALÊNCIA E USO DE PSICOFÁRMACOS EM CRIANÇAS DE UM AMBULATÓRIO NO SUL DE SANTA CATARINA. *Arq. Catarinenses Med.* **46**, (2017).
12. Freire, A. C. C. & Pondé, M. P. Estudo piloto da prevalência do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade entre crianças escolares na cidade do Salvador, Bahia, Brasil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* **63**, 474–478 (2005).
13. Pastura, G., Mattos, P. & Araújo, A. P. de Q. C. Prevalência do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e suas comorbidades em uma amostra de escolares. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* **65**, 1078–1083 (2007).
14. Antai-Otong, D. & Zimmerman, M. L. Treatment Approaches to Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Nurs. Clin. North Am.* **51**, 199–211 (2016).
15. Curry, A. E., Yerys, B. E., Metzger, K. B., Carey, M. E. & Power, T. J. Traffic crashes, violations, and suspensions among young drivers with ADHD. *Pediatrics* **143**, (2019).
16. Chen, M. H. *et al.* Sexually Transmitted Infection Among Adolescents and Young Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **57**, 48–53 (2018).
17. Faraone, S. V. Attention deficit hyperactivity disorder and premature death. *Lancet* **385**, 2132–2133 (2015).
18. Arnsten, A. F. T. & Pliszka, S. R. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **99**, 211–216 (2011).
19. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais - 5ª Edição. in *Espectro da Esquizofrenia e Outros Transtornos Psicóticos* (2013). doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053
20. Saúde, O. M. da. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas. *Porto Alegre: Artes Médicas* (1993).
21. Storebø, O. J. *et al.* Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ* **351**, (2015).
22. Storebø, O. J. *et al.* Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and

- adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, (2018).
23. Coghill, D. R., Banaschewski, T., Soutullo, C., Cottingham, M. G. & Zuddas, A. Systematic review of quality of life and functional outcomes in randomized placebo-controlled studies of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **26**, 1283–1307 (2017).
  24. Banaschewski, T. *et al.* Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized, controlled study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* **27**, 829–840 (2013).
  25. NICE. *Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (NICE Guideline)*. NICE - National Institute for Health and Care Excellence (2018).
  26. Sharma, A. & Couture, J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann. Pharmacother.* **48**, 209–225 (2014).
  27. Shrestha, M., Lautenschleger, J. & Soares, N. Non-pharmacologic management of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a review. *Transl. Pediatr.* **9**, S114–S124 (2020).
  28. Cortese, S. *et al.* Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* **5**, 727–738 (2018).
  29. Novartis. *Bula do medicamento Cloridrato de metilfenidato*. (2020).
  30. Novartis. *Bula do medicamento Ritalina*. (2020).
  31. Janssen-Cilag. *Bula do medicamento Concerta*. ANVISA (2020).
  32. Shire. *Bula do medicamento Dimesilato de Lisdexanfetamina*. (2020).
  33. GA Wells, B Shea, D O’Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P. T. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *The Ottawa Hospital*
  34. Julian PT Higgins, D. G. A. and J. A. S. on behalf of the C. S. M. G. and the C. B. M. G. . Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. *The Cochrane Collaboration*
  35. Shea, B. J. *et al.* AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* (2017). doi:10.1136/bmj.j4008
  36. Catalá-López, F. *et al.* The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One* **12**, e0180355 (2017).
  37. Locatelli, I. & Venišnik, K. A Network Meta-Analysis of Atomoxetine, Methylphenidate, Lisdexamfetamine, and Bupropion for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Value Heal.* **19**, A521–A522 (2016).
  38. Roskell, N. S., Setyawan, J., Zimovetz, E. & Hodgkins, P. PMH5 Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatments Used for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Value Heal.* **15**, A334 (2012).
  39. Padilha, S. C. O. S., Virtuoso, S., Tonin, F. S., Borba, H. H. L. & Pontarolo, R. Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **27**, 1335–1345 (2018).
  40. Findling, R. L. *et al.* Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* (2011). doi:10.1016/j.jaac.2011.01.007
  41. Gilmore, A. & Milne, R. Methylphenidate in children with hyperactivity: review and cost-utility analysis. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **10**, 85–94 (2001).
  42. Roskell, N. S., Setyawan, J., Zimovetz, E. A. & Hodgkins, P. Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: Indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine. *Curr. Med. Res. Opin.* **30**, 1673–1685 (2014).
  43. Owen, R. K., Bradbury, N., Xin, Y., Cooper, N. & Sutton, A. MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. *Res. Synth. Methods* **10**, 569–581 (2019).
  44. Bolea-Alamanac, B. M., Green, A., Verma, G., Maxwell, P. & Davies, S. J. C. Methylphenidate use in pregnancy and lactation: A systematic review of evidence. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **77**, 96–101 (2014).
  45. Carvalho, N. G. de, Novelli, C. V. L. & Colella-Santos, M. F. Fatores na infância e adolescência que podem influenciar o processamento auditivo: revisão sistemática. *Rev. CEFAC* **17**, 1590–1603 (2015).

46. Castells, X., Blanco-Silvente, L. & Cunill, R. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane database Syst. Rev.* **8**, CD007813 (2018).
47. Castells, X., Cunill, R. & Capellà, D. Treatment discontinuation with methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **69**, 347–356 (2013).
48. Storebø, O. J. *et al.* Evidence on methylphenidate in children and adolescents with ADHD is in fact of ‘very low quality’. *Evid. Based. Ment. Health* **19**, 100–102 (2016).
49. Wigal, T. *et al.* Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **45**, 1294–1303 (2006).
50. Biederman, J. *et al.* Efficacy and Safety of Ritalin® LA™, a New, Once Daily, Extended-Release Dosage Form of Methylphenidate, in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatr. Drugs* **5**, 833–841 (2003).
51. Findling, R. L. *et al.* Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin® and once-daily Equasym™ XL with placebo in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **15**, 450–459 (2006).
52. Findling, R. L. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of methylphenidate transdermal system in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Clin. Psychiatry* **69**, 149–159 (2008).
53. RAPPART, M. D., DENNEY, C., DuPAUL, G. J. & GARDNER, M. J. Attention Deficit Disorder and Methylphenidate: Normalization Rates, Clinical Effectiveness, and Response Prediction in 76 Children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **33**, 882–893 (1994).
54. Rapport, M. D. *et al.* Unexpected effects of methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder reflect decreases in core/secondary symptoms and physical complaints common to all children. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **18**, 237–247 (2008).
55. Schulz, E. *et al.* A double-blind, randomized, placebo/active controlled crossover evaluation of the efficacy and safety of Ritalin® la in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **20**, 377–385 (2010).
56. Simonoff, E. *et al.* Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.* **54**, 527–535 (2013).
57. Tucha, O. *et al.* Effects of methylphenidate on multiple components of attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. **185**, 315–326 (2006).
58. Wilens, T. E. *et al.* Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **160**, 82–90 (2006).
59. Wolraich, M. L. *et al.* Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* (2001). doi:10.1542/peds.108.4.883
60. Pelham, W. E. *et al.* Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics* **107**, E105 (2001).
61. Steele, M. *et al.* A randomized, controlled, effectiveness trial of oros-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit- hyperactivity disorder. *Can. J. Clin. Pharmacol.* (2006).
62. Biederman, J., Krishnan, S., Zhang, Y., McGough, J. J. & Findling, R. L. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clin. Ther.* (2007). doi:10.1016/S0149-2918(07)80083-X
63. Coghill, D. *et al.* European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* (2013). doi:10.1016/j.euroneuro.2012.11.012
64. Wigal, S. B. *et al.* A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health* **3**, 1–15 (2009).
65. Newcorn, J. H. *et al.* Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexamfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs* **31**, 999–1014 (2017).



66. Pelham, W. E., Waschbusch, D. A., Hoza, B., Pillow, D. R. & Gnagy, E. M. Effects of methylphenidate and expectancy on performance, self-evaluations, persistence, and attributions on a social task in boys with ADHD. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* **9**, 425–437 (2001).
67. Higgins, J. *et al.* *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*. Cochrane (Cochane, 2019).
68. BRASIL. *DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica*. (Ministério da Saúde, 2014).
69. Husereau, D. *et al.* Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Value Heal. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* **16**, e1-5 (2013).
70. Zimovetz, E. A., Joseph, A., Ayyagari, R. & Mauskopf, J. A. A cost-effectiveness analysis of lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in the UK. *Eur. J. Heal. Econ. HEPAC Heal. Econ. Prev. care* **19**, 21–35 (2018).
71. King, S. *et al.* A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technology Assessment* (2006). doi:10.3310/hta10230
72. IBGE. Estimativas da População 2020. *IBGE* (2020). Available at: [https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas\\_de\\_Populacao/Estimativas\\_2020/estimativa\\_dou\\_2020.pdf](https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2020/estimativa_dou_2020.pdf). (Accessed: 23rd November 2020)
73. Felt, B. T., Biermann, B., Christner, J. G., Kochhar, P. & Harrison, R. Van. Diagnosis and management of ADHD in children. *Am. Fam. Physician* **90**, 456–464 (2014).
74. Christensen, L., Sasané, R., Hodgkins, P., Harley, C. & Tetali, S. Pharmacological treatment patterns among patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: retrospective claims-based analysis of a managed care population. *Curr. Med. Res. Opin.* **26**, 977–989 (2010).
75. Grebla, R. *et al.* Examining the heterogeneity of treatment patterns in attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in the Texas Medicaid population: modeling suboptimal treatment response. *J. Med. Econ.* **22**, 788–797 (2019).
76. Picket, J. Management of ADHD in children and adolescents. *Prescriber* (2016).
77. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Procedure for Common Drug Review*. *CADTH Common Drug Review* (2013).
78. SUB. Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services. 2020
79. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. (2020).
80. Finnish National Institute for Health and Welfare. (2020).
81. The Scottish Medicines Consortium. Scottish Medicines Consortium. *SMC* (2020). Available at: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
82. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. *PBAC* (2020). Available at: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>.
83. Guyatt, G. H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **336**, 924–926 (2008).
84. Arnold, V. K. *et al.* 4.23 Pivotal Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy and Safety of H1d200, a Novel Delayed-Release and Extended-Release Formulation of Methylphenidate, in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **55**, S170 (2016).
85. Elazzab, A. The following abstracts were presented as posters at the 2016 NEI Psychopharmacology Congress. *CNS Spectr.* **22**, 61–108 (2017).
86. Hospitalier, C., Toulouse, U. De & Pharmaco, E. De. Discussed Poster Abstracts. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **33**, 23–47 (2019).
87. Barkley, R. A., McMurray, M. B., Edelbrock, C. S. & Robbins, K. Side Effects of Methylphenidate in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* **86**, (1990).
88. Becker, S. P., Froehlich, T. E. & Epstein, J. N. Effects of methylphenidate on sleep functioning in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Dev. Behav. Pediatr.* (2016). doi:10.1097/DBP.0000000000000285
89. Bedard, A. C., Jain, U., Hogg-Johnson, S. & Tannock, R. Effects of methylphenidate on working memory components: Influence of measurement. *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.* (2007). doi:10.1111/j.1469-7610.2007.01760.x

90. Bedard, A. C. & Tannock, R. Anxiety, methylphenidate response, and working memory in children with ADHD. *J. Atten. Disord.* **11**, 546–557 (2008).
91. Biederman, J., Monuteaux, M. C., Spencer, T., Wilens, T. E. & Faraone, S. V. Do stimulants have a protective effect on the development of psychiatric disorders in youth with ADHD? A ten-year follow-up study. *Pediatrics* **124**, 71–78 (2009).
92. Catalá-López, F. *et al.* The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS ONE* (2017). doi:10.1371/journal.pone.0180355
93. Cerrillo-Urbina, A. J. *et al.* The effects of long-acting stimulant and nonstimulant medications in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **28**, 494–507 (2018).
94. Chan, E., Fogler, J. M. & Hammerness, P. G. Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents A Systematic Review. *JAMA* **315**, 1997–2008 (2016).
95. Childress, A. C. *et al.* 2.23 Efficacy and Safety of Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate (DR/ER-MPH) in Children With ADHD: Results From a Pivotal Phase 3 Classroom Trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **57**, S166 (2018).
96. Childress, A. C. *et al.* A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of HLD200, a Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate, in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An Evaluation of Safety and Efficacy Throughout the Day and Across Settings. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **30**, 2–14 (2020).
97. Evaluating the safety of methylphenidate and rationale for a maximum dose for titration: a meta-analysis of randomised controlled trials and case studies. *J. Paediatr. Child Health* (2017). doi:10.1111/jpc.13597
98. Ching, C., Eslick, G. D. & Poulton, A. S. Evaluation of Methylphenidate Safety and Maximum-Dose Titration Rationale in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* **173**, 630–639 (2019).
99. Chou, W. J. *et al.* Better efficacy for the osmotic release oral system methylphenidate among poor adherents to immediate-release methylphenidate in the three ADHD subtypes. *Psychiatry Clin. Neurosci.* (2009). doi:10.1111/j.1440-1819.2009.01937.x
100. Clavenna, A. & Bonati, M. Safety of medicines used for ADHD in children: A review of published prospective clinical trials. *Archives of Disease in Childhood* (2014). doi:10.1136/archdischild-2013-304170
101. Coghill, D. The impact of medications on quality of life in attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review. *CNS Drugs* (2010). doi:10.2165/11537450-000000000-00000
102. Coghill, D. *et al.* P.7.c.009 Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: randomised withdrawal design. *Eur. Neuropsychopharmacol.* (2012). doi:10.1016/s0924-977x(12)70677-6
103. Coghill, D. R. *et al.* The first European study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: Overview. *Neuropsychiatr. Enfance. Adolesc.* (2012). doi:10.1016/j.neurenf.2012.05.304
104. Coghill, D., Sorooshian, S. & Caballero, B. Safety outcomes from the clinical development programme for lisdexamfetamine dimesylate: A prodrug stimulant for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry* (2013). doi:10.1007/s00787-013-0423-9
105. Coghill, D. *et al.* Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry* (2013). doi:10.1186/1471-244X-13-237
106. Coghill, D. R. *et al.* Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Randomized-withdrawal study design. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* (2014). doi:10.1016/j.jaac.2014.01.017
107. Coghill, D. R., Caballero, B., Sorooshian, S. & Civil, R. A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. *CNS Drugs* (2014). doi:10.1007/s40263-014-0166-2
108. Coghill, D. R. *et al.* Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biol. Psychiatry* (2014). doi:10.1016/j.biopsych.2013.10.005
109. De Crescenzo, F. *et al.* The use of actigraphy in the monitoring of methylphenidate versus placebo in ADHD: A meta-analysis. *ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord.* (2014). doi:10.1007/s12402-013-0122-x
110. Döpfner, M. *et al.* Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*,



- Suppl.* (2004). doi:10.1007/s00787-004-1009-3
111. Faraone, S. V., Po, M. D., Komolova, M. & Cortese, S. Sleep-associated adverse events during methylphenidate treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* (2019). doi:10.4088/JCP.18r12210
  112. Findling, R. L. *et al.* Clinical response and symptomatic remission in children treated with lisdexamfetamine dimesylate for attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr.* (2010). doi:10.1017/S1092852900000535
  113. Francis, S., Fine, J. & Tannock, R. Methylphenidate selectively improves story retelling in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* (2001). doi:10.1089/10445460152595540
  114. Gasior, M. *et al.* Double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* (2010).
  115. Gasior, M., Coghill, D., Soutullo, C., Lyne, A. & Johnson, M. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: A phase 3, randomized, double-blind, multicenter, parallel-group, placebo- and active-controlled, dose-optimized study in Europe. *Acta Neuropsychiatrica* (2012).
  116. Gobbo, M. A. & Louzã, M. R. Influence of stimulant and non-stimulant drug treatment on driving performance in patients with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology* (2014). doi:10.1016/j.euroneuro.2014.06.006
  117. Golubchik, P., Kodesh, A. & Weizman, A. No superiority of treatment with osmotic controlled-release oral delivery system-methylphenidate over short/medium-acting methylphenidate preparations in the rate and timing of injuries in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin. Neuropharmacol.* (2017). doi:10.1097/WNF.000000000000189
  118. Gonzalez de Dios, J., Cardó, E. & Servera, M. [Methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: are we achieving an adequate clinical practice?]. *Rev. Neurol.* **43**, 705–714 (2006).
  119. Greenhill, L. L. *et al.* Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: The MTA titration trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* (2001). doi:10.1097/00004583-200102000-00012
  120. Greenhill, L. L., Findling, R. L. & Swanson, J. M. A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* **109**, (2002).
  121. Grizenko, N., Bhat, M., Schwartz, G., Ter-Stepanian, M. & Joober, R. Efficacy of methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities: A randomized crossover trial. *J. Psychiatry Neurosci.* (2006).
  122. Grizenko, N., Cai, E., Jolicoeur, C., Ter-Stepanian, M. & Joober, R. Effects of methylphenidate on acute math performance in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Can. J. Psychiatry* (2013). doi:10.1177/070674371305801109
  123. Helseth, S. A. *et al.* Effects of behavioral and pharmacological therapies on peer reinforcement of deviancy in children with ADHD-Only, ADHD and conduct problems, and controls. *J. Consult. Clin. Psychol.* (2015). doi:10.1037/a0038505
  124. Hennissen, L. *et al.* Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine. *CNS Drugs* (2017). doi:10.1007/s40263-017-0410-7
  125. Holmskov, M. *et al.* Gastrointestinal adverse events during methylphenidate treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* (2017). doi:10.1371/journal.pone.0178187
  126. Keen, D. & Hadjikhomi, I. ADHD in children and adolescents. *BMJ clinical evidence* (2011). doi:10.1093/acrefore/9780190236557.013.75
  127. Kollins, S. H. *et al.* 6.42 A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED MULTICENTER STUDY MEASURING THE EFFICACY AND SAFETY OF A NOVEL, EXTENDED-RELEASE FORMULATION OF METHYLPHENIDATE (PRC-063) IN ADOLESCENTS WITH ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **55**, S217–S218 (2016).
  128. Kortekaas-Rijlaarsdam, A. F., Luman, M., Sonuga-Barke, E., Bet, P. M. & Oosterlaan, J. Short-Term Effects of Methylphenidate on Math Productivity in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder are Mediated by Symptom Improvements: Evidence From a Placebo-Controlled Trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* **37**, 210–219 (2017).

129. Kortekaas-Rijlaarsdam, A. F., Luman, M., Sonuga-Barke, E., Bet, P. & Oosterlaan, J. Methylphenidate-Related Improvements in Math Performance Cannot Be Explained by Better Cognitive Functioning or Higher Academic Motivation: Evidence From a Randomized Controlled Trial. *J. Atten. Disord.* 1087054717713640 (2017). doi:10.1177/1087054717713640
130. Kortekaas-Rijlaarsdam, A. F., Luman, M., Sonuga-Barke, E. & Oosterlaan, J. Does methylphenidate improve academic performance? A systematic review and meta-analysis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **28**, 155–164 (2019).
131. Lambert, N. M. & Hartsough, C. S. Prospective Study of Tobacco Smoking and Substance Dependencies among Samples of ADHD and Non-ADHD Participants. *J. Learn. Disabil.* (1998). doi:10.1177/002221949803100603
132. Lecendreux, M. *et al.* 958 – Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: effect of age, sex and baseline disease severity. *Eur. Psychiatry* **28**, 1 (2013).
133. Lecendreux, M. *et al.* Psychiatric-related safety outcomes of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A phase 3, randomized, double-blind, multi centre, parallel-group, placebo-and active-controlled, dose-optimized. *Neuropsychiatr. Enfance. Adolesc.* **60**, (2012).
134. Li, Y., Gao, J., He, S., Zhang, Y. & Wang, Q. An Evaluation on the Efficacy and Safety of Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: a Comparison of Multiple Treatments. *Mol. Neurobiol.* (2017). doi:10.1007/s12035-016-0179-6
135. Liu, H., Feng, W. & Zhang, D. Association of ADHD medications with the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis. *European Child and Adolescent Psychiatry* (2019). doi:10.1007/s00787-018-1217-x
136. López-Villalobos, J. A. *et al.* Health-related quality of life in cases of attention deficit hyperactivity disorder with and without pharmacological treatment. *An. Pediatria (English Ed.)* **90**, 272–279 (2019).
137. Luan, R., Mu, Z., Yue, F. & He, S. Efficacy and tolerability of different interventions in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Front. Psychiatry* (2017). doi:10.3389/fpsy.2017.00229
138. Lunde, C., Vogt, H. & Storebø, O. J. 58 Drug treatment of ADHD in children and adolescents – tenuous scientific basis. *BMJ Evidence-Based Med.* **23**, A26 LP-A27 (2018).
139. Maneeton, B. *et al.* P.7.d.001 A systematic review of lisdexamfetamine versus placebo in the treatment of child and adolescent ADHD. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **25**, S641–S642 (2015).
140. Lopez, P. L. *et al.* Cognitive-behavioural interventions for attention deficit hyperactivity disorder ( ADHD ) in adults ( Review ). *Cochrane Database Syst. Rev.* **CD010840**, 1–123 (2018).
141. Martinez-Raga, J., Knecht, C., Szerman, N. & Martinez, M. I. Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* (2013). doi:10.1007/s40263-012-0019-9
142. McBride, M. C. An individual double-blind crossover trial for assessing methylphenidate response in children with attention deficit disorder. *J. Pediatr.* **113**, 137–145 (1988).
143. Moshe, K., Karni, A. & Tirosh, E. Anxiety and methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind placebo-drug trial. *ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord.* (2012). doi:10.1007/s12402-012-0078-2
144. Murray, D. W. *et al.* Effects of OROS methylphenidate on academic, behavioral, and cognitive tasks in children 9 to 12 years of age with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin. Pediatr. (Phila.)*. (2011). doi:10.1177/000922810394832
145. MTA Cooperative Group. A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* **56**, 1073–86 (1999).
146. Newcorn, J. *et al.* Randomized, double-blind, active- and placebocontrolled trials of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord.* (2015).
147. Osland, S. T., Steeves, T. D. L. & Pringsheim, T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2018). doi:10.1002/14651858.CD007990.pub3
148. Pliszka, S. R. 36.4 A Phase 3 Registration Trial of Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate (HLD200) in the Treatment of Early Morning Functioning Impairments in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* (2016). doi:10.1016/j.jaac.2016.07.331
149. Pliszka, S. R. *et al.* Efficacy and Safety of HLD200, Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate, in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **27**, 474–482 (2017).
150. Prasad, V. *et al.* How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis. *European Child and*

- Adolescent Psychiatry* (2013). doi:10.1007/s00787-012-0346-x
151. Pringsheim, T. & Steeves, T. Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2011). doi:10.1002/14651858.cd007990.pub2
  152. Ptacek, R., Kuzelova, H., Paclt, I., Zukov, I. & Fisher, S. ADHD and growth: Anthropometric changes in medicated and non-medicated ADHD boys. *Med. Sci. Monit.* (2009).
  153. Ptacek, R. & Kuzelová, H. P-323 - Developmental changes in children with ADHD. *Eur. Psychiatry* **27**, 1 (2012).
  154. Punja, S., Zorzela, L., Hartling, L., Urichuk, L. & Vohra, S. Long-acting versus short-acting methylphenidate for paediatric ADHD: A systematic review and meta-analysis of comparative efficacy. *BMJ Open* (2013). doi:10.1136/bmjopen-2012-002312
  155. Reichow, B., Volkmar, F. R. & Bloch, M. H. Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* (2013). doi:10.1007/s10803-013-1793-z
  156. E., S. *et al.* Methylphenidate long-term effects on psychiatric outcomes in a Sardinian ADHD population: Preliminary results from the prospective ADDUCE project. *Eur. Neuropsychopharmacol.* (2017).
  157. Schachter, H. M., Pham, B., King, J., Langford, S. & Moher, D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* (2001).
  158. C., S., W.A., B., W.M., S., M., M. & F.A., C. Cohort study evaluating suicidal behavior associated with ADHD stimulant therapies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* (2017). doi:10.1002/pds.4275 LK - [http://resolver.ebscohost.com/openurl?sid=EMBASE&issn=10991557&id=doi:10.1002%2Fpds.4275 LK -](http://resolver.ebscohost.com/openurl?sid=EMBASE&issn=10991557&id=doi:10.1002%2Fpds.4275&atitle=Cohort+study+evaluating+suicidal+behavior+associated+with+ADHD+stimulant+therapies&stitle=Pharmacoepidemiol.+Drug+Saf.&title=Pharmacoepidemiology+and+Drug+Safety&volume=26&issue=&spage=340&epage=&aulast=Siffel&aufirst=Csaba&auinit=C.&aufull=Siffel+C.&coden=&isbn=&pages=340-&date=2017&auinit1=C&auinitm=)
  159. Silva, R. *et al.* Efficacy of two long-acting methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* (2005). doi:10.1089/cap.2005.15.637
  160. Sonuga-Barke, E. J. S. *et al.* Sex differences in the response of children with ADHD to once-daily formulations of methylphenidate. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* (2007). doi:10.1097/chi.0b013e31804659f1
  161. Sonuga-Barke, E. J. S., Coghill, D., Wigal, T., Debacker, M. & Swanson, J. Adverse reactions to methylphenidate treatment for attention-deficit/ hyperactivity disorder: Structure and associations with clinical characteristics and symptom control. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* (2009). doi:10.1089/cap.2009.0024
  162. Soutullo, C. *et al.* Effect of lisdexamfetamine dimesylate on functional impairment in children and adolescents with ADHD. *Neuropsychiatr. Enfance. Adolesc.* (2012). doi:10.1016/j.neurenf.2012.05.306
  163. Soutullo, C. A. *et al.* P-339 - Effect of lisdexamfetamine dimesylate on functional impairment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur. Psychiatry* (2012). doi:10.1016/s0924-9338(12)74506-6
  164. Stuckelman, Z. D. *et al.* Risk of irritability with psychostimulant treatment in children with ADHD: A meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* (2017). doi:10.4088/JCP.15r10601
  165. Stuhec, M., Munda, B., Svab, V. & Locatelli, I. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A meta-analysis with focus on bupropion. *Journal of Affective Disorders* (2015). doi:10.1016/j.jad.2015.03.006
  166. Sun, C.-K. *et al.* Therapeutic effects of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children with borderline intellectual functioning or intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* **9**, 15908 (2019).
  167. Swanson, J. M. *et al.* Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **46**, 1015–1027 (2007).
  168. Ter-Stepanian, M., Grizenko, N., Zappitelli, M. & Joober, R. Clinical response to methylphenidate in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid psychiatric disorders. *Can. J. Psychiatry* (2010). doi:10.1177/070674371005500506
  169. Tervo, R. C., Azuma, S., Fogas, B. & Fiechtner, H. Children with ADHD and motor dysfunction compared with

- children with ADHD only. *Dev. Med. Child Neurol.* (2002). doi:10.1017/S0012162201002250
170. Wigal, S. B. *et al.* Academic, behavioral, and cognitive effects of OROS® methylphenidate on older children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* (2011). doi:10.1089/cap.2010.0047
171. Wigal, S. B. *et al.* Efficacy of methylphenidate hydrochloride extended-release capsules (Aptensio XR™) in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A phase III, randomized, double-blind study. *CNS Drugs* **29**, 331–340 (2015).
172. Zhang, L., Jin, X. & Zhang, Y. Effect of methylphenidate on intelligence quotient scores in Chinese children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* (2011). doi:10.1097/JCP.0b013e3182060f3f



## MATERIAL SUPLEMENTAR 1 – JUSTIFICATIVA PARA EXCLUSÃO DOS ESTUDOS

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Arnold et al., 2016 <sup>84</sup>	Pivotal phase 3 trial evaluating the efficacy and safety of HLD200, a novel delayed-release and extended-release formulation of methylphenidate, in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder	Texto completo disponível
Arnold et al., 2017 <sup>85</sup>	Efficacy and safety of HLD200 in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Results from a pivotal phase 3 trial	Estudo completo disponível
Auffret et al., 2019 <sup>86</sup>	Methylphenidate during pregnancy and the risk of congenital major malformations: A systematic review and meta-analysis	Não há clareza sobre a amostra
Banaschewski et al., 2012 <sup>24</sup>	Health-related quality of life outcomes in children and adolescents with ADHD treated with lisdexamfetamine dimesylate	Análise <i>post hoc</i>
Barkley et al., 1990 <sup>87</sup>	Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systemic, placebo-controlled evaluation	Inclui pacientes com 5 – 13 anos e não se sabe quantos pacientes tiveram idade < 6 anos
Becker et al., 2016 <sup>88</sup>	Effects of Methylphenidate on Sleep Functioning in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Análise <i>post hoc</i>
Bedard et al., 2007 <sup>89</sup>	Effects of methylphenidate on working memory components: influence of measurement	Não avaliou uso da medicação em uso contínuo
Bedard et al., 2008 <sup>90</sup>	Anxiety, methylphenidate response, and working memory in children with ADHD	Não avaliou uso da medicação em uso contínuo
Biederman et al., 2009 <sup>91</sup>	Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year follow-up study	Análise <i>post hoc</i>
Bloch et al., 2009 <sup>15</sup>	Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders	Não é revisão sistemática (sem avaliação de risco de viés e viés de publicação)
Catalá-López et al., 2017 <sup>92</sup>	The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Cerrillo-Urbina et al., 2018 <sup>93</sup>	The Effects of Long-Acting Stimulant and Nonstimulant Medications in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Chan et al., 2016 <sup>94</sup>	Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents: A Systematic Review	Faltam informações sobre metodologia da RS
Childress et al., 2018 <sup>95</sup>	Efficacy and Safety of Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate (DR/ER-MPH) in Children With ADHD: Results From a Pivotal Phase 3 Classroom Trial	Estudo completo disponível
Childress et al., 2019 <sup>96</sup>	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of HLD200, a Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate, in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An Evaluation of Safety and Efficacy Throughout the Day and Across Settings	Apresentação não disponível no Brasil (sistema DELEXIS®)
Childress et al., 2010	Double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)	Texto completo disponível
Ching et al., 2017 <sup>97</sup>	Evaluating the safety of methylphenidate and rationale for a maximum dose for titration: A meta-analysis of randomised controlled trials and case studies	Texto completo disponível
Ching et al., 2019 <sup>98</sup>	Evaluation of Methylphenidate Safety and Maximum-Dose Titration Rationale in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-analysis	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Chou et al., 2009 <sup>99</sup>	Better efficacy for the osmotic release oral system methylphenidate among poor adherents to immediate-release methylphenidate in the three ADHD subtypes	Avalia eficácia do tratamento com base em adesão ao medicamento (IR vs. OROS)
Clavenna et al., 2014 <sup>100</sup>	Safety of medicines used for ADHD in children: A review of published prospective clinical trials	Não é revisão sistemática (sem avaliação de risco de viés e etapas em dupla independente)
Coghill et al., 2010 <sup>101</sup>	The impact of medications on quality of life in attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review	Não é revisão sistemática
Coghill et al., 2012 <sup>102</sup>	Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: Randomised withdrawal design	Texto completo disponível
Coghill et al., 2012 <sup>103</sup>	The first European study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: Overview	Texto completo disponível
Coghill et al., 2013 <sup>104</sup>	Safety outcomes from the clinical development programme for lisdexamfetamine dimesylate: A prodrug stimulant for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder	Análise <i>post hoc</i> de 4 estudos
Coghill et al., 2013 <sup>105</sup>	Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies	Revisão não sistemática (não há avaliação de risco de viés dos estudos incluídos ou discussão a respeito)
Coghill et al., 2014 <sup>106</sup>	Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design	Estudo de extensão
Coghill et al., 2014 <sup>107</sup>	A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate	Sem informações quanto à metodologia da RS
Coghill et al., 2014 <sup>108</sup>	Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis	Revisão não sistemática (sem avaliação do risco de viés; sem avaliação de viés de publicação)
Cortese et al., 2018 <sup>28</sup>	Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
De Carvalho et al., 2015 <sup>45</sup>	Factors in childhood and adolescence that may influence the auditory processing: A systematic review	Revisão não sistemática (sem avaliação de risco de viés, sem dados sobre participantes na seleção dos estudos e extração de dados)
De Crescenzo et al., 2014 <sup>109</sup>	The use of actigraphy in the monitoring of methylphenidate versus placebo in ADHD: a meta-analysis	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Döpfner et al., 2004 <sup>110</sup>	Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting	Avaliação da duração de tratamento ao longo do dia
Faraone et al., 2019 <sup>111</sup>	Sleep-associated adverse events during methylphenidate treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis	Revisão não sistemática (não apresenta avaliação de risco de viés dos estudos incluídos)
Findling et al., 2010 <sup>112</sup>	Clinical response and symptomatic remission in children treated with lisdexamfetamine dimesylate for attention-deficit/hyperactivity disorder	Análise <i>post hoc</i> de dois estudos
Francis et al., 2001 <sup>113</sup>	Methylphenidate selectively improves story retelling in children with attention deficit hyperactivity disorder	3 dias de duração, em que a cada dia os participantes recebem uma intervenção diferente
Gasior et al., 2010 <sup>114</sup>	Double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder	Texto completo disponível
Gasior et al., 2012 <sup>115</sup>	Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD: A phase 3, randomized, double-blind, multicenter, parallel-group, placebo-and active-controlled, dose-optimized study in Europe	Texto completo disponível



Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Gobbo et al., 2014 <sup>116</sup>	Influence of stimulant and non-stimulant drug treatment on driving performance in patients with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Golubchik et al., 2017 <sup>117</sup>	No Superiority of Treatment With Osmotic Controlled-Release Oral Delivery System-Methylphenidate Over Short/Medium-Acting Methylphenidate Preparations in the Rate and Timing of Injuries in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Inclui pacientes <6 anos sem caracterização adequada da amostra
González de Dios et al., 2006 <sup>118</sup>	Methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Are we doing a good clinical practice?	Revisão não sistemática da literatura
Greenhill et al., 2001 <sup>119</sup>	Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial	Resultados preliminares de subgrupo que recebeu medicamento no protocolo MTA
Greenhill et al., 2002 <sup>120</sup>	A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder	Apresentação não disponível no Brasil (Sistema Diffucaps®)
Grizenko et al., 2006 <sup>121</sup>	Efficacy of methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities: a randomized crossover trial	Embora compare com MPH e placebo, toda a discussão é feita acerca da influência dos problemas de aprendizado; compara a resposta ao tratamento de crianças com e sem problemas de aprendizado  Não apresenta resultados para o placebo
Grizenko et al., 2013 <sup>122</sup>	Effects of methylphenidate on acute math performance in children with attention-deficit hyperactivity disorder	Análise <i>post hoc</i>
Helseth et al., 2015 <sup>123</sup>	Effects of behavioral and pharmacological therapies on peer reinforcement of deviancy in children with ADHD-Only, ADHD and conduct problems, and controls	Inclui intervenção comportamental; não apresenta análise estratificada
Hennissen et al., 2017 <sup>124</sup>	Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine	Revisão não sistemática (sem informações sobre extração de dados por dupla independente e avaliação de risco de viés; sem discussão sobre qualquer tipo de viés)
Holmskov et al., 2017 <sup>125</sup>	Gastrointestinal adverse events during methylphenidate treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis of randomised clinical trials	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Keen et al., 2011 <sup>126</sup>	ADHD in children and adolescents	Não há descrição sobre metodologia de seleção e extração de dados ou informações sobre risco de viés (não apresenta suplemento)
King et al., 2006 <sup>71</sup>	A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Kollins et al., 2016 <sup>127</sup>	A randomized double-blind placebo controlled multicenter study measuring the efficacy and safety of a novel, extended-release formulation of methylphenidate (prc-063) in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder	Sem comparador; Estudo de extensão
Kortekaas-Rijlaarsdam et al., 2017 <sup>128</sup>	Short-Term Effects of Methylphenidate on Math Productivity in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder are Mediated by Symptom Improvements: Evidence From a Placebo-Controlled Trial	Testou MPH cuja apresentação não está disponível no Brasil (tecnologia Diffucaps®) e com período de washout curto (mínimo 2 dias)

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Kortekaas-Rijlaarsdam et al., 2017 <sup>129</sup>	Methylphenidate-Related Improvements in Math Performance Cannot Be Explained by Better Cognitive Functioning or Higher Academic Motivation: Evidence From a Randomized Controlled Trial	Análise <i>post hoc</i>
Kortekaas-Rijlaarsdam et al., 2019 <sup>130</sup>	Does methylphenidate improve academic performance? A systematic review and meta-analysis	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Lambert et al., 1998 <sup>131</sup>	Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants	Medicamento indefinido (“estimulantes”)
Lecendreux et al., 2013 <sup>132</sup>	Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Effect of age, sex and baseline disease severity	Análise <i>post hoc</i>
Lecendreux et al., 2012 <sup>133</sup>	Psychiatric-related safety outcomes of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A phase 3, randomized, double-blind, multi centre, parallel-group, placebo-and active-controlled, dose-optimized study in Europe	Texto completo disponível
Li et al., 2017 <sup>134</sup>	An Evaluation on the Efficacy and Safety of Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: a Comparison of Multiple Treatments	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Liu et al., 2019 <sup>135</sup>	Association of ADHD medications with the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade; sem análise estratificada
Locatelli et al., 2016 <sup>37</sup>	A network meta-analysis of atomoxetine, methylphenidate, lisdexamfetamine, and bupropion for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents	Texto Completo disponível
López-Villalobos et al., 2019 <sup>136</sup>	Health-related quality of life in cases of attention deficit hyperactivity disorder with and without pharmacological treatment	Descrição insuficiente dos participantes e da exposição ao tratamento
Luan et al., 2017 <sup>137</sup>	Efficacy and Tolerability of Different Interventions in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder	Não informa se as etapas da RS foram feitas em dupla independente; não apresenta resultados de risco de viés, embora refira ter avaliado
Lunde et al., 2018 <sup>138</sup>	Drug treatment of adhd in children and adolescents-tenuous scientific basis	Apresentação oral com síntese sobre tratamento TDAH
Maneeton et al., 2015 <sup>139</sup>	A systematic review of lisdexamfetamine versus placebo in the treatment of child and adolescent ADHD	Texto completo disponível
Maneeton et al., 2015 <sup>140</sup>	Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of lisdexamfetamine in child and adolescent ADHD: a meta-analysis of randomized, controlled trials	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Martinez-Raga et al., 2013 <sup>141</sup>	Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder	Revisão não sistemática da literatura (sem relato se etapas foram em dupla independente e sem avaliação de risco de viés)
McBride et al., 1988 <sup>142</sup>	An individual double-blind crossover trial for assessing methylphenidate response in children with attention deficit disorder	Sem diagnóstico formal de TDAH por meio de métodos reconhecidos; inclui pacientes com transtorno de déficit de atenção
Moshe et al., 2012 <sup>143</sup>	Anxiety and methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A double-blind placebo-drug trial	ECR crossover que não relata período de <i>washout</i> entre as duas intervenções
Murray et al., 2011 <sup>144</sup>	Effects of OROS methylphenidate on academic, behavioral, and cognitive tasks in children 9 to 12 years of age with attention-deficit/hyperactivity	Procedimentos de administração do tratamento não estão claros (duração, período)

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
MTA Cooperative Group, 1999 <sup>145</sup>	A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Inclui diferentes tipos de tratamento medicamentoso, sem estratificação dos resultados
Newcorn et al., 2015 <sup>146</sup>	Randomized, double-blind, active- and placebo controlled trials of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Análise <i>post hoc</i> de dois estudos
Osland et al., 2018 <sup>147</sup>	Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Padilha et al., 2018 <sup>39</sup>	Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis	Não inclui comparação de interesse
Pelham et al., 2001 <sup>66</sup>	Effects of methylphenidate and expectancy on performance, self-evaluations, persistence, and attributions on a social task in boys with ADHD	< 50 participantes por braço
Pliszka et al., 2016 <sup>148</sup>	A phase 3 registration trial of delayed-release and extended-release methylphenidate (HLD200) in the treatment of early morning functioning impairments in children with attention deficit/ hyperactivity disorder	Apresentação do protocolo; sem resultados
Pliszka et al., 2017 <sup>149</sup>	Efficacy and safety of HLD200, a novel delayed-release and extended-release methylphenidate formulation, in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a pivotal phase 3 trial	Texto completo disponível
Pliszka et al., 2017 <sup>149</sup>	Efficacy and Safety of HLD200, Delayed-Release and Extended-Release Methylphenidate, in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	Apresentação não disponível no Brasil (Sistema DELEXIS®)
Prasad et al., 2013 <sup>150</sup>	How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis	O resultado da a avaliação do risco de viés é apresentado em conjunto, não por estudo; Critérios de inclusão não correspondem aos da presente revisão
Pringsheim et al., 2011 <sup>151</sup>	Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Ptacek et al., 2009 <sup>152</sup>	ADHD and growth: anthropometric changes in medicated and non-medicated ADHD boys	Não informa como foi realizada a coleta e a análise dos dados
Ptacek et al., 2012 <sup>153</sup>	Developmental changes in children with ADHD	Não apresenta resultados numéricos
Punja et al., 2013 <sup>154</sup>	Long-acting versus short-acting methylphenidate for paediatric ADHD: a systematic review and meta-analysis of comparative efficacy	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Reichow et al., 2013 <sup>155</sup>	Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders	Amostra inadequada (avalia drogas para tratamento de TDAH em crianças com PDD)
Roskell et al., 2012 <sup>38</sup>	Systematic review and network meta-analysis of treatments used for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Roskell et al., 2014 <sup>42</sup>	Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Sanna et al., 2017 <sup>156</sup>	Methylphenidate long-term effects on psychiatric outcomes in a Sardinian ADHD population: Preliminary results from the prospective ADDUCE project	Resumo de evento científico
Schachter et al., 2001 <sup>157</sup>	How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis	Critérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Siffel et al., 2017 <sup>158</sup>	Cohort study evaluating suicidal behavior associated with ADHD stimulant therapies	Resumo de evento científico
Silva et al., 2005 <sup>159</sup>	Efficacy of two long-acting methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting	Dose única
Sonuga-Barke et al., 2007 <sup>160</sup>	Sex differences in the response of children with ADHD to once-daily formulations of methylphenidate	Análise <i>post hoc</i>
Sonuga-Barke et al., 2009 <sup>161</sup>	Adverse reactions to methylphenidate treatment for attention-deficit/ hyperactivity disorder: Structure and associations with clinical characteristics and symptom control	Análise <i>post hoc</i>
Soutullo et al., 2012 <sup>162</sup>	Effect of lisdexamfetamine dimesylate on functional impairment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder	Análise <i>post hoc</i>
Soutullo et al., 2012 <sup>163</sup>	Effect of lisdexamfetamine dimesylate on functional impairment in children and adolescents with ADHD	Texto completo disponível
Storebo et al., 2015 <sup>21</sup>	Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials	Crítérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Storebo et al., 2018 <sup>22</sup>	Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies	Crítérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Storebo et al., 2016 <sup>48</sup>	Evidence on methylphenidate in children and adolescents with ADHD is in fact of 'very low quality'	<i>Perspective</i>
Storebo et al., 2015 <sup>21</sup>	Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)	Crítérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Stuckelman et al., 2017 <sup>164</sup>	Risk of Irritability With Psychostimulant Treatment in Children With ADHD: A Meta-Analysis	Revisão sistemática sem avaliação do risco de viés
Stuhec et al., 2015 <sup>165</sup>	Comparative efficacy of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A metaanalysis with focus on bupropion	Crítérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Sun et al., 2019 <sup>166</sup>	Therapeutic effects of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children with borderline intellectual functioning or intellectual disability: A systematic review and meta-analysis	Crítérios de inclusão dos estudos não correspondem aos da presente RS. Consultados estudos individuais para elegibilidade
Swanson et al., 2007 <sup>167</sup>	Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up	Análise <i>post hoc</i>
Ter-Stepanian et al., 2010 <sup>168</sup>	Clinical response to methylphenidate in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid psychiatric disorders	Avalia resposta ao tratamento de acordo com presença de comorbidades. Embora tenha incluído grupo placebo, não há apresentação de resultados.
Tervo et al., 2002 <sup>169</sup>	Children with ADHD and motor dysfunction compared with children with ADHD only	Comparação entre grupos de crianças com TDAH com e sem problemas motores. Embora tenha incluído um grupo controle que recebeu placebo, toda a apresentação dos resultados é feita de acordo com a estratificação por condição clínica
Wigal et al., 2011 <sup>170</sup>	Academic, behavioral, and cognitive effects of OROS® methylphenidate on older children with attention-deficit/hyperactivity disorder	Todos os pacientes recebem tratamento durante o período de estudo, exceto nos dias de avaliação

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Wigal et al., 2015 <sup>171</sup>	Efficacy of Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Capsules (Aptensio XR) in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Phase III, Randomized, Double-Blind Study	< 50 participantes por braço
Zhang et al., 2011 <sup>172</sup>	Effect of methylphenidate on intelligence quotient scores in Chinese children with attention-deficit/hyperactivity disorder	Estudo de antes/ depois

## MATERIAL SUPLEMENTAR 2 – ESCALAS DE AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS CLÍNICOS UTILIZADAS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Ferramenta	Características
<b>Sintomatologia</b>	
ADHD – RS – IV	A versão IV escala de classificação de TDAH (do inglês, Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder Rating Scale, version IV) Trata-se de uma escala de 18 itens que reflete a sintomatologia de TDAH atual, com base nos critérios do DSM – IV. Esta escala é subdividida em duas escalas: a de hiperatividade/ impulsividade e a de desatenção. Cada item tem pontuação que varia de 0 (sem sintomas) a 3 (sintomas graves) e o escore global máximo é de 54. Considera-se que reduções em relação ao escore global representam melhora dos sintomas de TDAH (Coghill, 2013).
ACTRS	A escala de Conners abreviada (Abbreviated Conners Teacher Rating Scale) é composto de 40 itens na versão para professores, 10 itens compõem o índice de hiperatividade. A pontuação obedece ao mesmo padrão para as respostas, que varia: 0 = nunca, 1 = às vezes, 2 = frequentemente e 3 = sempre; que estimam o quanto a conduta da criança pode ser tida como hiperativa. A soma total das respostas para os dez itens pode variar de 0 a 30; quando a criança alcançava pontuação bruta de 22 ou mais provavelmente tratava-se de criança hiperativa.
CGI	A Escala de Impressão Clínica Global de Melhoria (do inglês, <i>Clinical Global Impression – Improvement</i> ) é uma escala de 7 pontos que mede a melhora clínica e funcional que varia de 1 (muito melhor) a 7 (muito pior). Sua interpretação é feita com base na avaliação de linha de base, por meio da escala Escala de Impressão Clínica Global de Gravidade – CGI – S (do inglês, <i>Clinical Global Impression – Severity</i> ), que avalia a gravidade dos sintomas. Esta escala também varia de 1 (normal, sem qualquer indicio de doença) a 7 (entre os mais doentes) (Coghill et al., 2013).
CADS	A escala CADS é aplicada por pais e professores e permite avaliar a sintomatologia apresentada pela criança. Trata-se de um checklist de 18 itens extraídos dos critérios diagnósticos do DSM-IV. Durante a semana, o comportamento das crianças é avaliado pelo professor (do inglês, <i>Conners’ ADHD/DSM-IV Scale for teachers – CADS – T</i> ) ao longo do dia, enquanto aos finais de semana, os pais aplicam a subescala específica para os pais (do inglês, <i>Conners’ ADHD/DSM-IV Scale for parents – CADS – P</i> ). O escore total de cada subescala varia de 0 a 54, sendo que quanto maior o escore, maior o grau de sintomas de TDAH (Biederman et al., 2003).
CPRS-R	A escala de Conners para Pais Revisada (do inglês, <i>Conners’ Parent Rating Scale – Revised: Short Form – CPRS-R</i> ) é um instrumento aplicado pelos pais para avaliar sintomas comportamentais de TDAH. É composta por 27 questões agrupadas em quatro sub escalas: oposicional, problemas cognitivos, hiperatividade, e índice de TDAH (Biederman et al., 2007).
NCBRF-TIQ	O Formulário de classificação de comportamento infantil ( <i>Nisonger Child Behavior Rating Form</i> ) é um instrumento desenvolvido para avaliar o comportamento de crianças com deficiência intelectual ou de desenvolvimento e com transtorno do espectro do autismo. A avaliação contém 76 itens, 10 itens positivos / sociais e 66 itens de comportamento problemático). O NCBRF é composto de três seções: I, onde os avaliadores podem identificar circunstâncias incomuns que podem ter afetado o comportamento dos jovens; II, onde os comportamentos positivos são classificados; e III, uma lista de comportamentos problemáticos.
PGA	A escala de Avaliação Global para Pais - PGA (do inglês, <i>Parent Global Assessment</i> ) é uma variação da escala CGI, criada para capturar a impressão dos pais quanto à gravidade da doença e melhora. Seus escores variam de 1 a 7, sendo 1 = melhora evidente, 4 = sem alterações em relação à linha de base e 7 = piora evidente (Findling et al., 2008)
SNAP-IV	A escala Swanson, Nolan and Pelham – Fourth edition (SNAP-IV) consiste numa ferramenta de auxílio diagnóstico que pode ser aplicada por pais e professores na avaliação da sintomatologia de TDAH em atividades habituais. É composto por 18 itens de TDAH e 8 itens de Transtorno Opositor Desafiador (TOD). Cada item é pontuado quanto à gravidade do sintoma, em quatro níveis (0 a 3, no qual 0 = nem um pouco; 3 = demais) (Steele et al., 2006).
SKAMP	A escala SKAMP (Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham) avalia variáveis relacionadas à atenção e ao comportamento, preenchido por professores após o dia escolar, considerando-se atividades de cópia de texto, matemática e jogos de perguntas e respostas. Esta escala tem 10 itens que são pontuados de 0 a 3, em termos de prejuízos em sala de aula (0: sem qualquer prejuízo; 1: um pouco de prejuízo; 2: prejuízo considerável; 3: grande prejuízo).



Ferramenta	Características
STESS	A escala STESS ( <i>Subject's Treatment Emergent Symptoms Scale</i> ) foi desenvolvido inicialmente para avaliadores adultos e consiste em perguntas sobre a ocorrência e gravidade de uma ampla gama de possíveis queixas físicas e comportamentais e sintomas emergentes associados à farmacoterapia. Uma versão infantil foi criada usando os mesmos itens, mas foi reformulada para perguntar às crianças (1) se elas experimentaram um problema específico nos últimos três dias e (2) se sim, o grau de gravidade usando a resposta de 4 pontos da versão original no formato ("nada", "apenas um pouco", "muito").
<b>Performance acadêmica</b>	
PERMP	A escala PERMP (do inglês, <i>Permanent Product Measure of Performance – PERMP</i> ) um instrumento desenvolvido para avaliar a produtividade acadêmica em simulações de atividades em salas de aula. Consiste em um teste de matemática de 10 minutos adequado por idade, que considera o número de tarefas trabalhadas, e o número de problemas resolvidos corretamente (Murray et al., 2011).
<b>Qualidade de vida</b>	
YQOL	(Youth Quality of Life – Research Version (YQOL – R): Trata-se de uma escala de percepção de qualidade de vida respondida pelos próprios adolescentes. É composta por 56 itens, divididos em 41 itens de percepção ("Avaliando sua vida"), divididos em quatro domínios (senso próprio, relações sociais, ambiente e qualidade de vida geral); e 15 itens contextuais, de descrição da vida ("Descrevendo sua vida"). Adicionalmente, consta uma questão exploratória: "Comparado a outras pessoas da minha idade, eu sinto que a minha vida é..."). O preenchimento desta escala gera um escore bruto, transformado para uma escala que varia de 0 a 100, em que maiores valores indicam melhor qualidade de vida (Findling et al., 2011).

## MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo (Autor/Ano)	Desenho/ Local de estudo	Objetivos	Faixa etária participantes	Intervenção	Comparador	Dose ótima média (DP)	Tempo de intervenção	Tempo de seguimento médio (DP)
<b>MPH vs. PLA</b>								
<b>Biederman et al., 2003</b> <sup>50</sup>	ECR paralelo multicêntrico/ EUA	Avaliar a eficácia e segurança de formulação de metilfenidato de liberação prolongada (sistema SODAS™), comparado ao placebo, em crianças com TDAH em um cenário naturalístico.	6 – 14 anos	Metilfenidato de liberação prolongada (Sistema SODAS®)	Placebo	A maioria dos participantes recebeu entre 30 e 40 mg	2 semanas	13 semanas (sem informação de média e DP por grupo); considerado período total para as fases pré e pós-randomização.
<b>Findling et al., 2006</b> <sup>51</sup>	ECR paralelo e multicêntrico/ EUA, Canadá e Austrália	Comparar a eficácia de uma formulação de MPH de liberação prolongada comparado ao MPH de liberação imediata administrada 2x ao dia em crianças com TDAH em ambiente comunitário e comparara a segurança e tolerabilidade das duas apresentações de MPH e placebo	6 – 12 anos	Metilfenidato de liberação imediata (2x/ dia)	Placebo	A maioria das crianças recebeu entre 20 (44,7%) e 40 mg (45,6%)	3 semanas	NR
<b>Findling et al., 2008</b> <sup>52</sup>	ECR paralelo e multicêntrico/ NR	Avaliar a eficácia e segurança de apresentação de MPH transdérmico comparado ao MPH ER OROS™ e placebo.	6 – 12 anos	MPH de liberação prolongada (sistema OROS®)	Placebo	MPH 18 mg: 4,4% MPH 27 mg: 19,1% MPH 36 mg: 32,4% MPH 54 mg: 44,1%	7 semanas	NR
<b>Rappport et al., 1994</b> <sup>53</sup>	ECR (crossover)/EUA	Avaliar a magnitude e o significado clínico dos efeitos do metilfenidato (MPH) no comportamento e desempenho acadêmico de 76 crianças com TDAH	6-11 anos	Metilfenidato de liberação imediata em diferentes doses: 5 mg (0,10 a 0,26 mg / kg), 10 mg (0,20 a 0,52 mg / kg), 15 mg (0,30 a 0,79 mg / kg) 20 mg (0,40 a 1,1 mg / kg).	Placebo	NR	7 dias de placebo e 6 dias consecutivos com cada dose (24 dias)	6 semanas
<b>Rappport et al., 2008</b> <sup>54</sup>	ECR (crossover) com duas intervenções/ EUA	Examinar os efeitos inesperados relacionados ao metilfenidato (MPH)	6-11 anos	Metilfenidato de liberação imediata (5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg)	Placebo	NR	7 dias de placebo e 6 dias consecutivos com cada dose (24 dias)	6 semanas
<b>Schulz et al., 2010</b> <sup>61</sup>	ECR (crossover) multicêntrico e com 3 intervenções/ Alemanha	O objetivo principal deste estudo foi demonstrar a eficácia de MPH SODAS® 20mg, mostrando superioridade ao placebo. Os objetivos secundários incluíam segurança / tolerabilidade e outros parâmetros de eficácia.	6-14 anos	MPH ER (SODAS® e Medikinet®) 20 mg uma vez ao dia	Placebo	NR	Fase de pré-randomização e 3 períodos de tratamento de 7 dias cada.	Os escores do SKAMP foram classificados 1,5, 3,0, 4,5, 6,0 e 7,5 horas após a ingestão do medicamento (no sétimo dia de cada intervenção).
<b>Simonoff et al., 2013</b> <sup>56</sup>	ECR	Avaliar a eficácia e a segurança do medicamento estimulante ao longo de 16 semanas	7-15 anos	MPH IR. (0,5, 1,0 e 1,5 20 mg/kg)	Placebo	0,5 mg/kg: 13,1% 1,0 mg/kg: 23,0% 1,5 mg/kg: 45,9% Nenhuma: 18,0% (pacientes cuja designação de dose ótima foi nenhum e que não fizeram uso regular de MPH)	16 semanas	16 semanas

<b>Tucha et al., 2006</b> <sup>57</sup>	Em um estudo cruzado, duplo-cego, controlado por placebo	O objetivo do presente estudo foi monitorar o efeito do MPH em várias medidas de atenção em crianças com TDAH	7-14 anos	Metilfenidato 19 mg (10-50 mg)	Placebo	NR	NR	NR
<b>Wilens et al., 2006</b> <sup>58</sup>	ECR paralelo multicêntrico/EUA	Relatar os resultados de um estudo controlado multicêntrico entre adolescentes com TDAH, avaliando a eficácia e tolerabilidade do MPH ER OROS.	13-18 anos	MPH ER OROS (18, 36, 54, ou 72 mg)	Placebo	18 mg: 7,4% 36 mg: 28% 54 mg: 28% 72 mg: 37%	2 semanas	8 semanas
<b>Wolraich et al., 2001</b> <sup>59</sup>	ECR	Determinar a segurança e eficácia do MPH ER OROS	6 -12 anos	MPH ER OROS	Placebo	Todos os pacientes começaram a adotar uma OROS MPH de 18 mg por dia e este foi aumentado para 36 mg por dia e depois para 54 mg por dia, conforme necessário. A dose diária total média para pacientes do grupo foi de 29,5 mg por dia (0,9 0,4 mg / kg / d) para MPH IR e 34,3 mg por dia (1,1 0,5 mg / kg / d) para OROS MPH.	<b>Apenas reportado como fim do tratamento</b>	<b>28 dias</b>
<b>MPH IR vs. MPH ER</b>								
<b>Pelham et al., 2001</b> <sup>66</sup>	ECR crossover unicêntrico/ EUA	Avaliar a evolução temporal, a eficácia, efetividade e segurança do MPH ER OROS®	6 – 12 anos	MPH ER OROS®	MPH IR 3x/ dia Placebo	NR	1 semana	4 semanas
<b>Steele et al., 2007</b> <sup>61</sup>	ECR paralelo multicêntrico/Canadá	Avaliar a eficácia e tolerabilidade MPH ER OROS® em relação aos cuidados usuais com MPH IR em crianças com TDAH	6 -12 anos	MPH ER OROS	Cuidado usual + MPH IR	MPH OROS®: 37,8 (11,9) mg MPH IR: 33,3 (13,2) mg	8 semanas	4 semanas, 8 semanas e <i>endpoint</i>
<b>Wolraich et al., 2001</b> <sup>59</sup>	ECR	Determinar a segurança e eficácia do MPH ER OROS	6 -12 anos	MPH ER OROS	Placebo MPH IR	Todos os pacientes começaram a adotar uma MPH ER OROS de 18 mg por dia e este foi aumentado para 36 mg por dia e depois para 54 mg por dia, conforme necessário. A dose diária total média para pacientes do grupo locais foi de 29,5 mg por dia (0,9 0,4 mg / kg / d) para MPH IR e 34,3 mg por dia (1,1 0,5 mg / kg / d) para MPH ER OROS	<b>Apenas reportado como fim do tratamento</b>	<b>28 dias</b>
<b>LDX vs. PLA</b>								
<b>Biederman et al., 2007</b> <sup>62</sup>	ECR paralelo multicêntrico/ EUA	Avaliar a eficácia e tolerabilidade de LDX em dose única diária em crianças em idade escolar com TDAH tratadas na comunidade e comparar a duração de ação da LDX ao placebo.	6 – 12 anos	Lisdexanfetamina	Placebo	LDX 30 mg: n=71; LDX 50 mg: n=74; LDX 70 mg: n=73	4 semanas	6 semanas

<b>Findling et al., 2011</b> <sup>40</sup>	ECR paralelo multicêntrico/ EUA	Avaliar a segurança e a eficácia da lisdexanfetamina comparada ao placebo em adolescentes com sintomas moderados de TDAH	13 – 17 anos	Lisdexanfetamina	Placebo	LDX 30 mg: n=78; LDX 50 mg: n=77; LDX 70 mg: n=78	4 semanas	NR
<b>Coghill et al., 2013</b> <sup>63</sup>	ECR paralelo multicêntrico/ Europa	Avaliar eficácia e segurança de lisdexanfetamina comparada ao MPH ER OROS em crianças e adolescentes com TDAH no mínimo moderada	6 – 17 anos	Lisdexanfetamina	MPH ER OROS Placebo	LDX: 53,8 (15,6) mg/ dia MPH: 45,4 (12,7) mg/ dia	7 semanas	8 semanas (sem informação de média e DP por grupo)
<b>Wigal et al., 2009</b> <sup>64</sup>	ECR (crossover)	Avaliar a eficácia e a duração da eficácia da LDX comparada a placebo	6-12 anos	Lisdexanfetamina (30, 50, 70 mg/dia)	Placebo	30 mg: 39,3% 50 mg: 42,7% 70 mg: 18,0%	Fase cruzada de 2 vias (1 semana cada)	30 dias
<b>LDX vs. MPH</b>								
<b>Newcorn et al., 2017</b> <sup>65</sup>	2 ECR paralelos e multicêntricos (fase IV)	Avaliar a eficácia e segurança da lisdexanfetamina vs. MPH ER OROS <sup>®</sup> no tratamento de TDAH	13 – 17 anos	Lisdexanfetamina	MPH ER OROS Placebo	Dose flexível: LDX: 50,15 (12,50) mg/ dia MPH: 44,47 (12,75) mg/dia  Eventos de segurança – dose flexível LDX 30 mg: 7,1% LDX 50mg: 25,5% LDX 70 mg: 51,1% MPH 36 mg: 16,8% MPH 54 mg: 20,7% MPH 72 mg: 41,3%  No estudo de dose forçada, todos os pacientes tiveram incrementos até chegar à dose máxima (LDX 70 mg e MPH OROS <sup>®</sup> 72mg)	8 semanas	13 semanas

## MATERIAL SUPLEMENTAR 4 – CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo (Autor/Ano)	Participantes (n)	Idade média (DP) anos	Sexo M (%)	Comorbidades média (DP)	Tratamento prévio	Subtipo TDAH	Grau TDAH	Sintomatologia média (DP)	Qualidade de Vida média (DP)
<b>MPH vs. PLA</b>									
<b>Biederman et al., 2003</b> <sup>50</sup>	Pacientes com TDAH (136)  MPH: n=65 PLA: n=71	MPH: 9,5 (1,75) PLA: 9,5 (1,95)	76,5%  MPH: 80,0% PLA: 73,2%	Alterações comportamentais foram as mais frequentes MPH: 24,6% PLA: 25,4%	37,9% utilizaram MPH (outros medicamentos não informados)	Combinada MPH: 64,6% PLA: 84,5%	NR	CADS – T <u>geral:</u> MPH: 27,2 (15,45) PLA: 28,3 (15,83) <u>desatenção:</u> MPH: 14,9 (8,38) PLA: 14,9 (7,94) <u>hiperatividade/ impulsividade:</u> MPH: 12,3 (8,06) PLA: 13,4 (8,83)	NR
<b>Findling et al., 2006</b> <sup>51</sup>	Pacientes com TDAH em tratamento estável com MPH nas últimas 3 semanas (327)  MPH IR: n=133 PLA: n=46	MPH: 9,5 (1,75) PLA: 9,5 (1,95)	MPH: 78,9% PLA: 76,1%	NR	100% em uso de MPH (dose estável nas últimas 3 semanas)	Combinada MPH: 70,7% PLA: 69,6%	CGI leve ou moderada MPH: 52,5% PLA: 53,9%	Iowa Conners' e Snap-IV: MPH: 3,0 (3,71) PLA: 1,8 (2,63)	NR
<b>Findling et al., 2008</b> <sup>52</sup>	Pacientes com TDAH sem outras comorbidades associadas (exceto ODD), virgens de tratamento ou que tenham reposta a estimulantes conhecida. (282) MPH OROS: n=89 PLA: n=85	8,8 (1,94)  MPH: 8,8 (1,94) PLA: 8,5 (1,81)	MPH: 66% PLA: 73,9%	NR	MPH: 13% PLA: 12%	Combinada MPH: 86,2% PLA: 70,5%	NR	ADHD-RS-IV: MPH: 43,8 PLA: 41,9	NR
<b>Rapport et al., 1994</b> <sup>53</sup>	Pacientes com TDAH (76)	8.51 anos	86.8%	Mania	NR	NR	NR	NR	102.17 (10.87)
<b>Rapport et al., 2008</b> <sup>54</sup>	Pacientes com TDAH (65)	8.56 anos (1,25)	89.2%	NR	8 crianças já haviam experimentado terapia estimulante	NR	NR	<b>Sintomas comportamentais e físicos- classificação das crianças</b> Menos comer 0,23 (20%)	102,8 (10,0)

Estudo (Autor/Ano)	Participantes (n)	Idade média (DP) anos	Sexo M (%)	Comorbidades média (DP)	Tratamento prévio	Subtipo TDAH	Grau TDAH	Sintomatologia média (DP)	Qualidade de Vida média (DP)
					nos últimos quatro anos. Nenhuma utilizou psicoestimulante imediatamente antes do início do presente estudo			<p>Mais bebidas 1,22 (53,1%) Boca seca 0.59 (35,9%) Mais movimentos intestinais 0.09 (6,3%) Menos movimentos intestinais 0.36 (21,9%) Movimentos intestinais mais difíceis 0.05 (4,9%)</p> <p><b>Queixas comuns a todas as crianças</b> Dores estomacais 0.46 (33,8%) . Cãibras 0.31 (20%) Dores de cabeça 0.50 (23,4%) Tontura 0.23 (13,8%) Cansaço / fadiga 0.60 (32,3%) Dores musculares 0.34 (25%)</p>	
Schulz et al., 2010 <sup>55</sup>	Pacientes com TDAH (147)	10.2 anos (1.8)	80.9%	10 (6.8%) Distúrbios no comportamento social (n= 4) Insônia inicial (n=2) Distúrbio definitivo de oposição (n=2) Disfemia (n=1) Encoprese (n=1)	Nenhum 0 (0%) MPH ER 80 (54%) MPH IR 55 (37%) Outros 12 (8%)	Desatento 54 (37%) Hiperativo-impulsivo 12 (8%) Combinado 81 (55%)	NR	NR	NR
Simonoff et al., 2013 <sup>56</sup>	Pacientes com TDAH (122) PLA: 36 (59) MPH:37 (61)	PLA: 11.5 MPH: 10.8	70% PLA: 66% MPH: 74%	NR	NR	NR	NR	<p><b>Índice Conners de TDAH para pais (M, DP)</b> PLA: 27.8 (5.1) MPH: 27.4 (6.6)</p> <p><b>Índice Conners de TDAH (M, DP)</b> PLA: 19,7 (9,7) MPH: 21,5 (9,3)</p> <p><b>Escala Conners de hiperatividade dos pais (M, SD)</b> PLA: 12,1 (3,7) MPH: 12,0 (4,0)</p> <p><b>Escala Conners de hiperatividade de professor (M, DP)</b> PLA: 9,6 (5,8) MPH: 10,1 (6,0)</p> <p><b>Subescala de hiperatividade ABC (M, DP)</b> PLA: 32,6 (9,7) MPH: 30,8 (8,7)</p> <p><b>Subescala de hiperatividade do professor ABC (M, DP)</b> PLA: 20,5 (13,7) MPH: 21,9 (13,0)</p> <p><b>Índice de estresse parental (M, DP)</b> PLA: 104,1 (20,1) MPH: 107,8 (23,8)</p>	PLA: 53 (10.5) MPH: 54 (9.6)
Tucha et al., 2006 <sup>57</sup>	Pacientes com TDAH (58)	10.81 anos (EP=0.30 anos)	84.5%	Os participantes não apresentavam comorbidades psiquiátricas	NR	NR	NR	<p><b>Prontidão tônica [média (DP)]</b> Tempo de reação (em ms)- MPH: 295.57 (±8.20) PLA: 302.84 (±8.06)</p> <p><b>Atenção fásica [média (DP)]</b> Tempo de reação (em ms)- MPH: 273.30 (±5.95) PLA: 281.00 (±7.43)</p> <p><b>Vigilância [média (DP)]</b> Tempo de reação (em ms)- MPH: 273.30 (±5.95) PLA:</p>	98.09



Estudo (Autor/Ano)	Participantes (n)	Idade média (DP) anos	Sexo M (%)	Comorbidades média (DP)	Tratamento prévio	Subtipo TDAH	Grau TDAH	Sintomatologia média (DP)	Qualidade de Vida média (DP)
								281.00 (±7.43) <b>Atenção focalizada [média (DP)]</b> Tempo de reação (em ms)- MPH: 535.72 (±16.62) PLA: 549.69 (±17.95) <b>Integração de informações sensoriais [média (DP)]</b> Tempo de reação (em ms)- MPH: 515.80 (±14.60) PLA: 537.27 (±16.25) <b>Flexibilidade [média (DP)]</b> Tempo de reação (em ms)- MPH: 1,076.40 (±45.33) PLA: 1,073.99 (±42.94)	
Wilens et al., 2006 <sup>58</sup>	Pacientes com TDAH (136) MPH: n=87 PLA: n=90	14.6 anos	MPH:= 64 (73.6) PLA: 78 (86.7)	NR	NR	NR	NR	<b>ADHD RS score média (DP)</b> <b>Investigador</b> MPH= 31.55 ± 9.42 PLA= 30.99 ± 9.64 <b>Pais</b> MPH= 30.65 ± 9.81 PLA= 30.99 ± 11.55 <b>Índice de conflitos entre pais e filhos</b> MPH= 0.286 ± 0.174 PLA= 0.259 ± 0.182 <b>Escala de auto relato de sintomas para adolescentes</b> <b>Connors-Wells índice de conflito infantil</b> MPH=89.81 ± 41.44 PLA= 94.02 ± 49.20	NR
Wolraich et al., 2001 <sup>59</sup>	Pacientes com TDAH (282) MPH ER OROS n= 95 MPH IR n= 97 Placebo n=90	9.0 (1.8) MPH ER OROS = 8.8 [1.7], IRMPH= 9.1 [1.9], placebo= 8.9 [1.8]	82.6% OROS MPH= 77.9% IRMPH= 86.6% placebo= 83.3%	<b>Distúrbio de oposição (41,8%)</b> MPH ER OROS =35 (36.8) % MPH IR = 40 (41.2)% placebo= 43 (47.8)% <b>Transtorno de conduta (11,3%),</b> MPH ER OROS =9 (9.5) % MPH IR = 9 (9.3)8% placebo= 14 (15.6)% <b>Transtorno de tiques (5,3%),</b> MPH ER OROS = 6 (6.3)% MPH IR =5 (5.2)% placebo= 4 (4.4)% <b>Transtorno de ansiedade (1,4%)</b>	<b>Nenhum</b> MPH ER OROS =20 (21.1) MPH IR =18 (18.6) Placebo= 19 (21.1) <b>Sem drogas</b> MPH ER OROS = 3 (3.2) IRMPH= 9 (9.3) placebo= 6 (6.7) <b>Sem-MPH</b> MPH ER OROS = 3 (3.2) IRMPH= 8 (8.2) placebo=5 (5.6) <b>MPH</b> MPH ER OROS =69 (72.6) MPH IR = 62 (63.9) placebo= 60 (66.7)	Combinado=73,4% Hiperativo-impulsivo= 7,1%, Desatento= 19,5%	NR	<b>Escala IOWA média (DP)- Professores</b> <b>Desatenção / Hiperatividade</b> MPH ER OROS: 9.74 (4.1) IR MPH: 9.94 (3.7) Placebo: 10.28 (3.8) <b>Oposição / Desafio (SD)</b> MPH ER OROS:4.34 (4.2) IR MPH: 3.83 (4.4) Placebo: 5.44 (4.5) <b>Escala IOWA média (DP)- Pais</b> <b>Desatenção / Hiperatividade</b> MPH ER OROS: 11.08 (2.6) IR MPH: 9.90 (3.2) Placebo: 10.44 (3.0) <b>Oposição / Desafio (SD)</b> MPH ER OROS: 8.15 (4.4) MPH IR: 7.34 (4.0) Placebo: 8.19 (3.8) <b>Hiperatividade / Impulsividade- SNAP-IV (SD)</b> MPH ER OROS: 1.60 (0.9) MPH IR: 1.62 (0.8)	> 70

Estudo (Autor/Ano)	Participantes (n)	Idade média (DP) anos	Sexo M (%)	Comorbidades média (DP)	Tratamento prévio	Subtipo TDAH	Grau TDAH	Sintomatologia média (DP)	Qualidade de Vida média (DP)
				MPH ER OROS = 0 MPH IR = 0 placebo= 4 (4.4)% <b>Depressão (0,7%)</b> MPH ER OROS = 0 MPH IR = 1 (1.0)% placebo= 1 (1.0)%				Placebo 1.00 (0.8) <b>Transtorno Opositor-desafiador- SNAP-IV</b> MPH ER OROS: 0.89 (0.9) MPH IR: 0.76 (0.8) Placebo: 0.96 (0.8) <b>Eficácia Global</b> MPH ER OROS: 1.42 (0.97) MPH IR: 1.43 (1.01) Placebo: 0.62	
<b>MPH IR vs. MPH ER</b>									
<b>Pelham et al., 2011<sup>66</sup></b>	Crianças com TDAH em uso de MPH (70)	9,1 (1,6)	89%	43% TOD 37% TC	100% MPH	NR	NR	Leitura (WIAT): 104,1 (13,2) Matemática (WIAT): 98,8 (12,9) Soletração (WIAT): 96,3 (12,9) IOWA Conners' Rating – Professores: D/H: 9,68 (3,81) O/D: 4,07 (4,28) IOWA Conners' Rating - Pais D/H: 10,42 (3,02) O/D: 7,28 (4,00) SNAP – Professores: D: 2,04 (0,63) H/I: 1,62 (0,89) O/D: 1,56 (0,68) SNAP – Pais: D: 2,26 (0,40) H/I: 1,96 (0,70) O/D: 1,56 (0,68) DBD – Professores: D: 1,82 (0,79) H/I: 1,47 (0,86) O/D: 0,75 (0,73) DBD – Pais: D: 2,15 (0,46) H/I: 1,47 (0,86) O/D: 0,75 (0,73)	NR
<b>Steele et al., 2007<sup>61</sup></b>	Pacientes com TDAH (147) MPH ER OROS: 72 MPH IR: 73	MPH ER OROS = 9.0 (± 2.1) MPH IR = 9.1 (± 1.8)	86.3% MPH ER OROS = 61 (84.7%) MPH IR = 60 (82.2%)	<b>Distúrbio de oposição de oposição</b> MPH ER OROS = 31 (43.1%) MPH IR = 28 (38.4%) <b>transtorno de conduta (0,7%)</b> MPH ER OROS = 1	NR	<b>Combinado (79,3%)</b> OROS-MPH= 57 (79.2%) MPH IR = 58 (79.5%) <b>Hiperativo-impulsivo (2,1%)</b>	NR	<b>Escala SNAP-IV item 26 (itens ADHD + ODD):</b> MPH ER OROS =51.5 (± 13.1 ) IR-MPH= 51.5 (± 12.4) <b>Escala SNAP-IV item 18 (ADHD items)</b> MPH ER OROS =38.0 (± 9.6) <b>IR-MPH= 38.8 (± 9.6)</b> <b>Escala de Classificação dos Pais da IOWA:</b> MPH ER OROS =20.2 (± 6.1) IR-MPH= 19.9 (± 5.5) <b>Escala de classificação dos pais da IOWA, subescala de</b>	> 70

Estudo (Autor/Ano)	Participantes (n)	Idade média (DP) anos	Sexo M (%)	Comorbidades média (DP)	Tratamento prévio	Subtipo TDAH	Grau TDAH	Sintomatologia média (DP)	Qualidade de Vida média (DP)
				(1.4%) MPH IR = 0 <b>ansiedade (4,1%)</b> MPH ER OROS= 4 (5.5%) MPH IR = 2 (2.7%)		OROS-MPH= 2 (2.8%) MPH IR = 1 (1.4%) <b>Desatento (18,6%)</b> OROS-MPH= 13 (18%) MPH IR = 14 (19.1%)		<b>desatenção / superatividade</b> <b>OROS-MPH=10.9 (± 3.0)</b> MPH IR = 11.2 (± 2.7) <b>Escala de classificação dos pais- Conners</b> MPH ER OROS =55.8 (± 14.1) MPH IR = 55.5 (± 11.8) <b>Índice de Estresse dos Pais, Formato Curto:</b> MPH ER OROS =117.9 (± 22.2) MPH IR = 116.8 (± 19.4) <b>Escala visual analógica (mm): lição de casa</b> MPH ER OROS =67.0 (± 24.8) MPH IR =67.2 (± 23.6) <b>Escala visual (mm): Interação Social</b> MPH ER OROS =44.6 (± 27.6) MPH IR =42.7 (± 29.9) <b>CGI-I: MPH ER OROS =2.4 (± 1.3) MPH IR =2.7 (± 1.4)</b>	
<b>LDX vs. PLA</b>									
<b>Biederman et al., 2007</b> <sup>62</sup>	Pacientes com TDAH combinada ou impulsiva/ hiperativa com escore de ADHD-RS-IV ≥ 28 (290)  LDX 30 mg: n=71; LDX 50 mg: n=74; LDX 70 mg: n=73; PLA: n=72	9,0 (1,8)  LDX 30 mg: 9,0 (1,9) LDX 50 mg: 8,9 (1,8) LDX 70 mg: 8,7 (1,8) PLA: 9,4 (1,7)	69,3%  LDX 30 mg: 74,6%; LDX 50 mg: 62,2% LDX 70 mg: 71,2% PLA: 69,4%	NR	LDX 30 mg: 40,8% LDX 50 mg: 35,1% LDX 70 mg: 30,1% PLA: 36,1%	Combinada LDX 30 mg: 94,4% LDX 50 mg: 95,9% LDX 70 mg: 97,3% PLA: 95,8%	(De acordo com escore CGI) <b>Leve:</b> LDX 30 mg: 0 LDX 50 mg: 1,4% LDX 70 mg: 0 PLA: 0 <b>Moderado:</b> LDX 30 mg: 36,6% LDX 50 mg: 33,8% LDX 70 mg: 34,2% PLA: 37,5% <b>Grave:</b> LDX 30 mg: 12,7% LDX 50 mg: 12,2% LDX 70 mg: 21,9% PLA: 15,3% <b>Extremo:</b> LDX 30 mg: 0 LDX 50 mg: 4,1% LDX 70 mg: 0 PLA: 1,4%	NR	NR
<b>Findling et al., 2011</b> <sup>40</sup>	Adolescentes com sintomas moderados de TDAH (ADHD-RS-IV ≥ 28) (314)	14,6 (1,31)	70,30%	NR	NR	Combinada LDX: 63,9% PLA: 70,1%		ADHD – RS -IV 37,8 (6,88)  LDX 30 mg: 38,3 (6,71)	LDX: 79,5 (12,24) LDX 30 mg: 79,0 (10,03)

Estudo (Autor/Ano)	Participantes (n)	Idade média (DP) anos	Sexo M (%)	Comorbidades média (DP)	Tratamento prévio	Subtipo TDAH	Grau TDAH	Sintomatologia média (DP)	Qualidade de Vida média (DP)
	LDX: n=235; PLA: n=79							LDX 50 mg: 37,3 (6,33) LDX 70 mg: 37,0 (7,30) PLA: 38,5 (7,11) CGI LDX 30 mg: 4,5 (0,55) LDX 50 mg: 4,5 (0,62) LDX 70 mg: 4,5 (0,60) PLA: 4,5 (0,62)	LDX 50 mg: 80,5 (10,63) LDX 70 mg: 78,8 (15,38) PLA: 79,2 (11,08)
<b>Coghill et al., 2013</b> <sup>63</sup>	Pacientes com TDAH pelo menos moderada (336)  LDX: n=113; PLA: n=111, MPH: n=112	10,9 (2,8)  LDX: 10,9 (2,9) PLA: 11,0 (2,8) MPH: 10,9 (2,6)	LDX: 78,4% PLA: 82,7% MPH: 81,1%	LDX: 17,1% PLA: 18,2% MPH: 26,1%	Sim	Combinada LDX: 77,5% PLA: 79,1% MPH: 86,4%	NR	<b>ADHD-RS-IV</b> LDX: 41,0 (7,3) PLA: 41,2 (7,2) MPH: 40,4 (6,8)  <b>CGI</b> LDX: 5,0 (0,8) PLA: 4,9 (0,8) MPH: 5,0 (0,8)	NR
<b>Wigal et al., 2009</b> <sup>49</sup>	Pacientes com TDAH (117)	10.1 (1.5) 30 mg/dia= 9.8 (1.5) 50mg/dia= 10.2 (1.3) 70 mg/dia= 10.4 (1.9)	98 (76) 30 mg/dia= 44 (75.9) 50mg/dia= 37 (74.0) 70 mg/dia= 17 (81.0)	Pacientes com comorbidades foram excluídos	Otimização da dose durante 4 semanas (30, 50, 70 mg/dia)	NR	NR	<b>Escore total do TDAH-RS-IV- média (DP)</b> 30 mg/d= 40,5 (6,7) 50 mg/d= 43,4 (7,5) 70 mg/d=45,7 (5,7)  <b>SKAMP-Total- LS média (SE) Pré-dose</b> LDX= 1.68 (0.07) PLA= 1.22 (0.07)	>80
<b>LDX vs. MPH</b>									
<b>Newcorn et al., 2017</b> <sup>65</sup>	Dose flexível Pacientes com TDAH no mínimo moderada (ADHD-RS-IV ≥ 28) (n=464)  LDX: n=186; MPH: n=185; PLA: n=93	LDX: 14,7 (1,38) MPH: 14,7 (1,32) PLA: 14,8 (1,43)	LDX: 66,3% MPH: 66,3% PLA: 67%	NR	NR	Combinado: LDX: 50,0% MPH: 64,1% PLA: 54,9%  Predomínio de desatenção: LDX: 49,5% MPH: 33,7% PLA: 45,1%	Levemente doente: LDX: 0,5% MPH: 0 PLA: 0 Moderadamente doente: LDX: 60,9% MPH: 56,0% PLA: 52,7% Notavelmente doente: LDX: 37,5% MPH: 40,8% PLA: 39,6% Gravemente doente: LDX: 1,1%	ADHD-RS-IV: LDX: 36,6 (6,34) MPH: 37,8 (6,06) PLA: 38,3 (6,89)	NR

Estudo (Autor/Ano)	Participantes (n)	Idade média (DP) anos	Sexo M (%)	Comorbidades média (DP)	Tratamento prévio	Subtipo TDAH	Grau TDAH	Sintomatologia média (DP)	Qualidade de Vida média (DP)
							MPH: 3,3% PLA: 7,7%		
<b>Newcorn et al., 2017<sup>65</sup></b>	Dose forçada Pacientes com TDAH no mínimo moderada (ADHD-RS-IV ≥ 28) (n=549)  LDX: n=219; MPH: n=220; PLA: n=110	LDX: 14,6 (1,38) MPH: 14,7 (1,42) PLA: 14,7 (1,37)	LDX: 61,9% MPH: 68,5% PLA: 69,1%	NR	NR	Combinado: LDX: 67,0% MPH: 65,8% PLA: 61,8%  Predomínio de desatenção: LDX: 32,1% MPH: 32,4% PLA: 36,4%	Doença Borderline: LDX: 0 MPH: 0 PLA: 0,9 Levemente doente: LDX: 1,8% MPH: 1,8% PLA: 0,5% Moderadamente doente: LDX: 42,7% MPH: 52,5% PLA: 54,5% Notavelmente doente: LDX: 48,6% MPH: 41,1% PLA: 37,3% Gravemente doente: LDX: 6,9% MPH: 5,9% PLA: 5,5%	ADHD-RS-IV: LDX: 37,2 (6,46) MPH: 36,9 (6,42) PLA: 38,3 (6,89)	NR

## MATERIAL SUPLEMENTAR 5 – RESULTADOS DE EFICÁCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
<b>MPH vs. PLA</b>				
Biederman et al., 2003 <sup>50</sup>	<p><b>CADS-T [média (DP)]</b>            MPH: 16,3 (12,12)            PLA: 31,3 (15,37)  <u>Mudança na linha de base:</u>            MPH: -10,7 (15,86)            PLA: 2,8 (10,59)            MPH vs. PLA: &lt;0,0001  <u>Tamanho do efeito:</u>            MPH: 0,90</p> <p><b>CADS-P</b>  <u>Mudança média na linha de base:</u>            MPH: -6,3            PLA: 0,5            MPH vs. PLA: p&lt;0,0043</p> <p><b>CGI-I (pacientes que apresentaram melhora):</b>            MPH (n=63): 69,8%            PLA (n=71): 40%            MPH vs. PLA: p=0,0009</p>	NR	NR	NR
Findling et al., 2006 <sup>51</sup>	<p><b>lowa Conners' – desatenção:</b>            Professores: Grupo placebo apresentou aumento nos escores da escala, enquanto grupo MPH apresentou reduções (p≤0,05).            Pais: Grupo placebo apresentou escores estáveis, enquanto grupo MPH apresentou reduções (p≤0,05).</p> <p><b>lowa Conners' – hiperatividade:</b>            Professores: Grupo placebo apresentou aumento nos escores da escala, enquanto grupo MPH apresentou reduções (p≤0,05).            Pais: Grupo placebo apresentou aumento discreto nos escores, enquanto grupo MPH apresentou reduções (p≤0,05).</p> <p><b>CGI (bastante melhor ou muito melhor):</b>            MPH (n=120): 31,7%; PLA (n=39): 13,2%, p&lt;0,001</p> <p><b>CGI (melhoria)</b>            MPH (n=120): 58,4%; PLA (n=39): 18,5%, p&lt;0,001</p> <p><b>PGA (moderadamente melhor ou muito melhor):</b>            MPH: 40,3%; PLA: 10,3%</p>	NR	NR	NR
Findling et al., 2008	<p><b>ADHD-RS-IV [MMQ (IC 95%)]:</b>            MPH: -21,6            PLA: -10,3            MPH vs. PLA: -13,3 (-15,6 a -7,1), p&lt;0,0001</p> <p><b>CTRS-R</b>            Endpoint [média (DP)]:</p>	NR	NR	NR



Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	<p>MPH: 13,8 (14,4) PLA: 31,6 (20,1) Diferença [MMQ (EP)]: MPH: -17,5 (1,75) PLA: -5,1 (1,78) MPH vs. PLA [Diferença (IC 95%)]: -12,4 (17,3 a -8,5), p&lt;0,0001</p> <p><b>CPRS-R</b> Endpoint manhã [média (DP)]: MPH: 28,4 (21,1) PLA: 37,0 (24,4) Diferença manhã [MMQ (EP)]: MPH: -23,5 (2,1) PLA: -14,2 (2,3) MPH vs. PLA manhã [Diferença (IC 95%)]: -9,2 (-15,4 a -3,1), p&lt;0,0032</p> <p>Endpoint tarde [média (DP)]: MPH: 29,1 (20,8) PLA: 37,7 (23,5) Diferença tarde [MMQ (EP)]: MPH: -22,0 (2,3) PLA: -15,0 (2,3) MPH vs. PLA [Diferença (IC 95%)]: -7,0 (-13,3 a -0,3), p&lt;0,0288</p> <p><b>CGI-I (melhoria)</b> MPH (n=89): 66,3% PLA (n=85): 23,5% MPH vs. PLA: p&lt;0,0001</p> <p><b>PGA (melhoria)</b> MPH: 60,7% PLA: 24,7% MPH vs. PLA: p&lt;0,0001</p>			
<p><b>Rapport et al., 1994<sup>53</sup></b></p>	<p><b>1 Taxas de normalização</b> PLA= 10%</p> <p>5mg= 25% 10mg= 35% 15mg= 45%</p> <p><b>2. Taxas de melhora</b> PLA= 3%</p> <p>5mg= 0% 10mg= 5% 15mg= 2%</p> <p><b>3. Taxa de deterioração</b> PLA: 25%</p> <p>5mg= 5% 10mg=0%</p>	<p>NR</p>	<p><b>1. Taxa de normalização</b> <i>Eficiência acadêmica</i> PLA: 0% 5mg= 15% 10mg= 30% 15mg= 32% 20mg= 30%</p> <p><i>Escala de classificação de professores</i> PLA=12% 5mg= 30% 10mg= 50% 15mg= 55% 20mg= 60%</p> <p><b>2. Taxas de melhora</b> <i>Eficiência acadêmica</i></p>	<p>NR</p>

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	15mg= 1% 20mg=0%		PLA: 1% 5mg= 0% 10mg= 2% 15mg= 0% 20mg= 5% <i>Escala de classificação de professores</i> PLA=19% 5mg= 32% 10mg= 25% 15mg= 25% 20mg= 20% <b>3. Taxas de deterioração</b> <i>Eficiência acadêmica</i> PLA= 32% 5mg= 10% 10mg=0% 15mg= 1% 20mg=0% <i>Escala de classificação de professores</i> PLA= 32% 5mg= 12% 10mg= 10% 15mg= 5% 20mg= 10%	
<b>Rapport et al., 2008<sup>54</sup></b>	Queixas físicas e comportamentais reportadas pelos pacientes Dificuldade para ficar parado: PLA: 6,6%; 5mg: 8,2%; 10mg: 9,5%; 15mg: 7,8%; 20 mg: 3,2% Dificuldade para dormir: PLA: 12,9%; 5mg: 14,1%; 10mg: 14,1%; 15mg: 14,1%; 20 mg: 9,7% Sono reduzido: PLA: 9,7%; 5mg: 12,5%; 10mg: 10,9%; 15mg: 4,7%; 20 mg: 6,7% Choro: PLA: 6,5%; 5mg: 1,5%; 10mg: 3,2%; 15mg: 3,1%; 20 mg: 0% Dificuldade de atenção: PLA: 11,5%; 5mg: 4,8%; 10mg: 6,3%; 15mg: 6,3%; 20 mg: 1,7% Mais falante: PLA: 15%; 5mg: 18%; 10mg: 17,5%; 15mg: 12,7%; 20 mg: 13,1% Dificuldade em esportes: PLA: 3,3%; 5mg: 1,6%; 10mg: 1,6%; 15mg: 1,6%; 20 mg: 1,6% Dificuldade na relação com os pais: PLA: 11,1%; 5mg: 6,2%; 10mg: 6,3%; 15mg: 3,1%; 20 mg: 3,3% Dificuldade no relacionamento com pares: PLA: 12,7%; 5mg: 8,1%; 10mg: 6,3%; 15mg: 8,2%; 20 mg: 6,5% Raiva: PLA: 6,5%; 5mg: 3,1%; 10mg: 6,3%; 15mg: 11,1%; 20 mg: 4,8%	NR	NR	NR
<b>Schulz et al., 2010<sup>55</sup></b>	SKAMP 1.5 h MPH= 0.90 Placebo=1.33 p <0.0001 3.0 h MPH = 0.76 Placebo= 1.45 p <0.0001 4.5h MPH= 0.95 Placebo= 1.62 p <0.0001 6.0h MPH= 1.05 Placebo=1.50 p <0.0001 7.5h MPH=1.11 Placebo= 1.56 p <0.0001 Média 1.5 a 4.5h MPH= 0.86 Placebo=1.49 p<0.0001	<b>NCBRF-TIQ: Subescala social positiva Rastreo [média (DP)]</b> MPH= 18,2 ( 4,9) PLA= 18,2 (4,9) <b>NCBRF-TIQ: composto total (população ITT)</b> MPH= 44.5 (23.1)PLA= 44.5 (23.1)	<b>Testes de matemática (tentativas)</b> 1,5h Placebo= 110,1 MPH= 134,0 p<0,0001 3,0h Placebo= 106,2 MPH= 140,7 p<0,0001 4,5h Placebo=99,1 MPH=127,3 p<0,0001 <b>Testes de matemática resolvido</b> 1.5h MPH= 128,7 Placebo= 104,9	NR

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
			<p>p&lt;0,0001 3.0h MPH= 135.7 Placebo= 101.6 p&lt;.0001 4.5h MPH=122.2 Placebo= 91.7 p&lt;.0001</p>	
Simonoff et al., 2013 <sup>56</sup>	<p><b>Índice Conners de TDAH para pais (M, DP)</b> PLA: 22.4 (1.1) MPH: 19.1 (1.4) *-3.8 (-6.7, -0.9) <b>Índice Conners de TDAH para professores (M, DP)</b> PLA: 18.6 (1.3) MPH: 14.5 (1.2) *-5.1 (-7.9,-2.2) <b>Escala Conners de hiperatividade dos pais (M, SD)</b> PLA: 12,1 (3,7) MPH: 12,0 (4,0) *-1.8 (-3.4, -0.2) <b>Escala Conners de hiperatividade de professor (M, DP)</b> PLA: 9,6 (5,8) MPH: 10,1 (6,0) *-3.2 (-4.9, -1.5) <b>Subescala pai de hiperatividade ABC (M, DP)</b> PLA: 32,6 (9,7) MPH: 30,8 (8,7) *-6.8 (-10.2, -3.5) <b>Subescala de hiperatividade do professor ABC (M, DP)</b> PLA: 20,5 (13,7) MPH: 21,9 (13,0) *-6.7 (10.0, 3.3)</p>	NR	NR	NR
Tucha et al., 2006 <sup>57</sup>	<p><b>Prontidão tônica – tamanho do efeito para diferenças entre grupos</b> Tempo de reação: 0.14 Variabilidade do tempo de reação; 0.05 Número de erros de omissão- 0.01 <b>Atenção fásica - tamanho do efeito para diferenças entre grupos</b> Tempo de reação- 0.03 Variabilidade do tempo de reação- 0.09 Número de erros de omissão- 0.17 <b>Vigilância- tamanho do efeito para diferenças entre grupos</b> Tempo de reação – 0.01 Variabilidade do tempo de reação- 0.08 Número de erros de omissão- 0.25 <b>Atenção dividida tamanho do efeito para diferenças entre grupos</b> Tempo de reação- 0.16 Variabilidade do tempo de reação- 0.10 Número de erros de omissão- 0.18 <b>Inibição- tamanho do efeito para diferenças entre grupos</b> Tempo de reação- 0.02 Variabilidade do tempo de reação- 0.03 Número de erros de omissão- 0.15 <b>Atenção focalizada- tamanho do efeito para diferenças entre grupos</b> Tempo de reação- 0.05 Variabilidade do tempo de reação- 0.03 <b>Integração de informações sensoriais- tamanho do efeito para diferenças entre grupos</b> Tempo de reação- 0.07 Variabilidade do tempo de reação- 0.14 Número de erros de omissão- 0.21</p>	NR	NR	NR

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	<p><b>Flexibilidade- tamanho do efeito para diferenças entre grupos</b>  Tempo de reação- 0.00  Variabilidade do tempo de reação – 0.12</p>			
<p>Wilens et al., 2006<sup>58</sup></p>	<p><b>ADHD RS score</b> média (DP)  <b>Investigador</b>  MPH= 16.62 ± 11.03  PLA= 21.40 ± 13.44</p> <p><b>Pais</b>  MPH=  16.65 ± 11.07  PLA= 20.84 ± 13.58</p> <p><b>Índice de conflitos entre pais e filhos</b>  MPH= 0.188 ± 0.145  PLA= 0.247 ± 0.206</p> <p><b>Escala de auto relato de sintomas para adolescentes Conners-Wells Índice de conflito infantil</b>  MPH= 57.57 ± 41.07  PLA= 75.32 ± 52.20</p> <p><b>Investigador</b>  <b>ADHD RS (%)</b>  MPH=73.3  PLA= 56.2</p> <p><b>Avaliação global de efetividade</b>  MPH= 51.2  32.6  PLA =</p> <p><b>Subescala de impressão da melhoria clínica global</b>  MPH= 51.8  31.0  PLA =</p> <p><b>Escala de auto relato de sintomas para adolescentes Conners-Wells Índice de conflito infantil</b>  MPH= 62.8  41.6  PLA =</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>
<p>Wolraich et al., 2001<sup>59</sup></p>	<p><b>Escala IOWA média (DP)- Professores</b>  <b>Desatenção / Hiperatividade</b>  MPH ER OROS: 5.98 (3.91); MPH IR: 6.35 (2.81); Placebo: 9.77 (4.02)</p> <p><b>Oposição / Desafio (SD)</b>  MPH ER OROS: 2.74 (3.73); MPH IR: 2.50 (3.70); Placebo: 5.38 (5.13)</p> <p><b>Escala IOWA média (DP)- Pais</b>  <b>Desatenção / Hiperatividade</b>  MPH ER OROS:6.29 (3.54); MPH IR: 6.17 (3.19); Placebo: 10.11 (3.92)</p> <p><b>Oposição / Desafio (SD)</b>  MPH ER OROS: 4.91 (3.93) ; MPH IR: 4.98 (3.81); Placebo: 8.60 (4.82)</p> <p><b>AVALIAÇÃO DOS PROFESSORES</b>  <b>Interação entre pares (SD)</b>  MPH ER OROS: 0.55 (0.59); MPH IR: 0.48 (0.61); Placebo: 0.96 (0.78)</p> <p><b>Desatenção SNAP-IV (SD)</b></p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	<p>MPH ER OROS: 1.34 (0.84); IR MPH: 1.26 (0.79); Placebo 1.97 (0.79)  <b>Hiperatividade / Impulsividade- SNAP-IV (SD)</b>            MPH ER OROS: 0.96 (0.79); MPH IR: 0.93 (0.79); Placebo 1.57 (0.89)  <b>Transtorno Opositor-desafiador- SNAP-IV</b>            MPH ER OROS: 0.53 (0.69); MPH IR: 0.44 (0.61); Placebo 0.95 (0.87)  <b>Eficácia Global</b>            MPH ER OROS: 1.42 (0.97); IR MPH: 1.43 (1.0); Placebo: 0.62 (0.81)  <b>AVALIAÇÃO DOS PAIS</b>  <b>Desatenção SNAP-IV (SD)</b>            MPH ER OROS: 1.38 (0.68); MPH IR: 1.39 (0.73); Placebo: 2.00 (0.78)  <b>Hiperatividade / Impulsividade- SNAP-IV (SD)</b>            MPH ER OROS: 1.11 (0.65); MPH IR: 1.10 (0.69); Placebo 1.83 (0.89)  <b>Transtorno Opositivo-desafiador- SNAP-IV</b>            MPH ER OROS: 0.91(0.66); IR MPH: 0.95 (0.67); Placebo 1.54 (0.94)  <b>Eficácia Global</b>            MPH ER OROS: 1.47 (1.07); MPH IR: 1.28 (0.93); Placebo: 0.61 (0.93)  <b>INVESTIGADORES</b>  <b>Impressão clínica global</b>            MPH ER OROS: 4,24 (1,34); MPH IR: 4,19 (1,45); Placebo: 2.48 (1,67)  <b>Efeito geral do tratamento</b>  <b>Impressão clínica global</b>  <b>(% de pacientes melhor / muito melhorados)</b>            MPH ER OROS (n=94): 46,7%; MPH IR (n=84): 47,2%; Placebo (n=89): 16,7%</p>			
<b>MPH IR vs. MPH ER</b>				
Pelham et al., 2001 <sup>66</sup>	<p>IOWA Conners' Rating – Professores:            D/H:            MPH IR: 5,0 (3,69); MPR ER: 4,69 (3,31); PLA: 10,34 (4,21)            MPH IR vs. PLA: p&lt;0,05; MPH ER vs. PLA: p&lt;0,05            O/D:            MPH IR: 1,99 (3,03); MPR ER: 1,81 (2,98); PLA: 5,09 (4,85)            MPH IR vs. PLA: p&lt;0,05; MPH ER vs. PLA: p&lt;0,05            Conners Breve:            MPH IR: 7,94 (5,83); MPR ER: 7,82 (5,92); PLA: 16,40 (7,74)            MPH IR vs. PLA: p&lt;0,05; MPH ER vs. PLA: p&lt;0,05            Interação entre os pares:            MPH IR: 4,03 (4,74); MPR ER: 3,41 (4,67); PLA: 4,29 (4,63)            MPH IR vs. PLA: p&lt;0,05; MPH ER vs. PLA: p&lt;0,05            IOWA Conners' Rating - Pais            D/H:            MPH IR: 5,93 (3,09); MPR ER: 4,78 (2,86); PLA: 10,59 (3,28)            MPH IR vs. PLA: p&lt;0,05; MPH ER vs. PLA: p&lt;0,05; MPH IR vs. MPH ER: p&lt;0,005            O/D:</p>	NR	NR	NR

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	<p>MPH IR: 5,26 (3,85); MPR ER: 4,82 (4,00); PLA: 8,85 (4,04)            MPH IR vs. PLA: p&lt;0,05; MPH ER vs. PLA: p&lt;0,05            Conners Breve:            MPH IR: 11,41 (6,23); MPR ER: 9,49 (6,50); PLA: 19,91 (6,02)            MPH IR vs. PLA: p&lt;0,05; MPH ER vs. PLA: p&lt;0,05; MPH IR vs. MPH ER: p&lt;0,05            Frequências de comportamento – medidas diárias            Seguir regras            MPH IR: 60,2% (22,3); MPR ER: 61,3% (23,2); PLA: 47,5% (25,8)            MPH IR vs. PLA: p&lt;0,05; MPH ER vs. PLA: p&lt;0,05            Ausência de conformidade            MPH IR: 2,73 (9,16); MPR ER: 2,14 (5,45); PLA: 5,76 (16,53)            MPH IR vs. PLA: p&lt;0,05; MPH ER vs. PLA: p&lt;0,05            Interrupção            MPH IR: 10,5 (17,04); MPR ER: 17,71 (10,58); PLA: 21,60 (39,07)            MPH IR vs. PLA: p&lt;0,05; MPH ER vs. PLA: p&lt;0,05            Reclamação            MPH IR: 6,95 (13,37); MPR ER: 6,67 (17,04); PLA: 15,45 (28,29)            MPH IR vs. PLA: p&lt;0,05; MPH ER vs. PLA: p&lt;0,05            Comportamento positivo entre os pares            MPH IR: 9,86 (5,43); MPR ER: 9,20 (6,24); PLA: 10,52 (7,99)            Problemas de Conduta            MPH IR: 1,53 (6,53); MPR ER: 0,60 (2,02); PLA: 3,81 (13,52)            MPH IR vs. PLA: p&lt;0,05; MPH ER vs. PLA: p&lt;0,05            Verbalizações negativas            MPH IR: 9,29 (31,68); MPR ER: 7,14 (26,03); PLA: 18,27(37,26)            MPH IR vs. PLA: p&lt;0,05; MPH ER vs. PLA: p&lt;0,05</p>			
Steele et al., 2007 <sup>61</sup>	<p><b>Escala SNAP-IV item 26 (itens ADHD + ODD):</b>  <b>Semana 4</b> MPH ER OROS =-24.1 ± 16.8 MPH IR = -18.1 ± 16.5  <b>Semana 8</b> MPH ER OROS =-26.4± 18.3 MPH IR = -17.9 ± 15.3  <b>Final do estudo</b> MPH ER OROS =-25.5 ± 18.7 MPH IR = -17.5 ± 15.2  <b>Escala SNAP-IV item 18 (ADHD items)</b>  <b>Semana 4</b> MPH ER OROS =-18.4 ± 13.1 MPH IR = -14.8 ± 12.3  <b>Semana 8</b> MPH ER OROS =-20.2 ± 13.7 MPH IR = -14.5 ± 11.4  <b>Final do estudo</b> MPH ER OROS =-19.6 ± 13.9 MPH IR = -14.3 ± 11.6  <b>Escala de Classificação dos Pais da IOWA:</b>  <b>Semana 4</b> MPH ER OROS =-8.6 ± 7.4 MPH IR = -6.3 ± 6.2  <b>Semana 8</b> MPH ER OROS =-10.3 ± 8.1 MPH IR = -6.1 ± 5.8  <b>Final do estudo</b> MPH ER OROS =-9.4 ± 8.5 MPH IR = -6.0 ± 5.9  <b>Escala de classificação dos pais da IOWA, Subescala de desatenção / superatividade</b>  <b>Semana 4</b> MPH ER OROS =-4.8 ± 4.0 MPH IR = -4.2 ± 3.5  <b>Semana 8</b> OROS-MPH=-5.9 ± 4.4 MPH IR = -4.0 ± 3.1  <b>Final do estudo</b> MPH ER OROS =-5.4 ± 4.5 MPH IR = -3.9 ± 3.2  <b>Escala de classificação dos pais- Conners</b>  <b>Semana 4</b> MPH ER OROS =-25.7 ± 19.2 MPH IR = -18.8 ± 15.6  <b>Semana 8</b> MPH ER OROS =-30.0 ± 20.5 MPH IR = -19.2 ± 15.7</p>	<p><b>Escala Visual (mm): social play</b>  <b>Semana 4</b>            MPH ER OROS =-33.1 ± 28.            MPH IR = -19.7 ± 33.5  <b>Semana 8</b>            MPH ER OROS =-36.2 ± 31.1            MPH IR = -26.5 ± 27.9  <b>Final do estudo</b>            MPH ER OROS =-31.8 ± 29.6            MPH IR = -23.0 ± 33.8</p>	<p><b>Escala visual analógica (mm): lição de casa</b>  <b>Semana 4</b>            MPH ER OROS =51.5 (± 13.1)            MPH IR = 51.5 (± 12.4)  <b>Semana 8</b>            MPH ER OROS =51.5 (± 13.1)            MPH IR = 51.5 (± 12.4)  <b>Final do estudo</b>            MPH ER OROS =51.5 (± 13.1)            MPH IR = 51.5 (± 12.4)</p>	NR



Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	<p><b>Final do estudo</b> MPH ER OROS =-27.5 ± 21.9 MPH IR =-19.2 ± 15.6  <b>Índice de Estresse dos Pais, Formato Curto:</b>  <b>Final do estudo</b> MPH ER OROS =+14.0 ± 19.2 MPH IR = +6.1 ± 14.8  <b>CGI-I:</b>  <b>Semana 4</b> MPH ER OROS =2.4 (± 1.3 ) MPH IR = <b>2.7</b> (± 1.4)  <b>Semana 8</b> MPH ER OROS =1.8 (± 1.1 ) MPH IR = 2.5 (± 1.3)  <b>Final do estudo</b> MPH ER OROS =2.0 (± 1.2 ) MPH IR = 2.6 (± 1.4)  CGI (melhorado ou muito melhorado)  MPH ER OROS: 57/70; IR-MPH: 45/73</p>			
Wolraich et al., 2001 <sup>59</sup>	<p><b>Escala IOWA média (DP)- Professores</b>  <b>Desatenção / Hiperatividade</b>  MPH ER OROS: 5.98 (3.91); MPH IR: 6.35 (2.81); Placebo: 9.77 (4.02)  <b>Oposição / Desafio (SD)</b>  MPH ER OROS: 2.74 (3.73); MPH IR: 2.50 (3.70); Placebo: 5.38 (5.13)  <b>Escala IOWA média (DP)- Pais</b>  <b>Desatenção / Hiperatividade</b>  MPH ER OROS:6.29 (3.54); MPH IR: 6.17 (3.19); Placebo: 10.11 (3.92)  <b>Oposição / Desafio (SD)</b>  MPH ER OROS: 4.91 (3.93) ; MPH IR: 4.98 (3.81); Placebo: 8.60 (4.82)  <b>AVALIAÇÃO DOS PROFESSORES</b>  <b>Interação entre pares (SD)</b>  MPH ER OROS: 0.55 (0.59); MPH IR: 0.48 (0.61); Placebo: 0.96 (0.78)  <b>Desatenção SNAP-IV (SD)</b>  MPH ER OROS: 1.34 (0.84); MPH IR: 1.26 (0.79); Placebo 1.97 (0.79)  <b>Hiperatividade / Impulsividade- SNAP-IV (SD)</b>  MPH ER OROS: 0.96 (0.79); MPH IR: 0.93 (0.79); Placebo 1.57 (0.89)  <b>Transtorno Opositor-desafiador- SNAP-IV</b>  MPH ER OROS: 0.53 (0.69); MPH IR: 0.44 (0.61); Placebo 0.95 (0.87)  <b>Eficácia Global</b>  MPH ER OROS: 1.42 (0.97); MPH IR: 1.43 (1.0); Placebo: 0.62 (0.81)  <b>AVALIAÇÃO DOS PAIS</b>  <b>Desatenção SNAP-IV (SD)</b>  MPH ER OROS: 1.38 (0.68); MPH IR: 1.39 (0.73); Placebo: 2.00 (0.78)  <b>Hiperatividade / Impulsividade- SNAP-IV (SD)</b>  MPH ER OROS: 1.11 (0.65); MPH IR: 1.10 (0.69); Placebo 1.83 (0.89)  <b>Transtorno Opositivo-desafiador- SNAP-IV</b>  MPH ER OROS: 0.91(0.66); MPH IR: 0.95 (0.67); Placebo 1.54 (0.94)  <b>Eficácia Global</b>  MPH ER OROS: 1.47 (1.07); MPH IR: 1.28 (0.93); Placebo: 0.61 (0.93)  <b>INVESTIGADORES</b>  <b>Impressão clínica global</b>  MPH ER OROS: 4,24 (1,34); MPH IR: 4,19 (1,45); Placebo: 2.48 (1,67)  <b>Efeito geral do tratamento</b>  <b>Impressão clínica global</b></p>	NR	NR	NR

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	<p><b>(% de pacientes muito / muito melhorados)</b>            MPH ER OROS (n=94): 46,7%; MPH IR(n=94): 47,2%; Placebo (n=89): 16,7%            Tratamento ativo vs. placebo: p&lt;0,001</p>			
<b>LDX vs. PLA</b>				
Biederman et al., 2007 <sup>62</sup>	<p><b>ADHD – RS – IV global [média (EP)]</b>            Melhorias para todas as doses de LDX comparada ao placebo            LDX 30 mg: ~22,0 (EP – NA)            LDX 50mg: ~24,0 (EP – NA)            LDX 70 mg: -26,7 (1,54)            PLA: -6,2 [1,56]            Tamanho do efeito:            LDX 30 mg: 1,21            LDX 50 mg: 1,34            LDX 70 mg: 1,60  <b>CPRS-R</b>            Para os três horários de avaliação, pacientes que receberam MPH tiveram melhora estatisticamente significativa (p&lt;0,01) em relação ao placebo</p> <p><b>CGI (melhorado ou muito melhorado)</b>            LDX (n=213): ≥ 70%            PLA (n=72): 18%</p>	NR	NR	NR
Findling et al., 2011 <sup>40</sup>	<p><b>ADHD-RS-IV global [MMQ(SE)]</b>            Diferença final – baseline:            LDX 30 mg: -18,3 (1,25)            LDX 50 mg: -21,1 (1,28)            LDX 70 mg: -20,7 (1,25)            PLA: -12,8 (1,25)  <b>CGI-I</b>            LDX (n=232) vs. PLA: (n=77) 69,1% vs. 39,5%, respectivamente (p&lt;0,0001)            LDX 30 mg: 57,9%            LDX 50 mg: 73,6%; LDX 70 mg: 76,0%</p>	NR	BR	LDX: 81,2 (12,53)  LDX 30mg: 81,1 (11,09) LDX 50 mg: 81,3 (11,86) LDX 70 mg: 81,3 (14,66) PLA: 81,3 (12,16) p≤0,0056
Coghill et al., 2013 <sup>63</sup>	<p><b>ADHD-RS-IV global [MMQ(SE)]</b>            Diferença final – baseline:            LDX: -24,3 (1,2)            PLA: -5,7 (1,1)            MPH: -18,7 (1,1)            LDX vs. PLA: -18,6; IC95%: [-21,5 a -15,7], p&lt;0,001            MPH vs. PLA: -13,0; IC95%: [-15,9 a -10,2]; p&lt;0,001  <b>Tamanho do efeito (droga ativa vs. Placebo) pelo ADHD-RS-IV:</b>            LDX: 1,80            MPH: 1,26            CGI [% (IC95%)]            LDX: 78% (70-86)            PLA: 14% (8-21)</p>	NR	NR	NR

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	<p>MPH: 61% (51-70) LDX vs. PLA: p&lt;0,001 MPH vs. PLA: p&lt;0,001</p> <p><b>Proporção de pacientes que apresentaram melhora ou muita melhora no CGI (IC 95%):</b></p> <p>LDX (n=104): 78% (70 a 86) PLA (n=106): 14% (8-21) MPH (n=107): 61% (51-70) LDX vs. PLA: p&lt;0,001 MPH vs. PLA: p&lt;0,001</p>			
Wigal et al., 2009 <sup>64</sup>	<p><b>Atenção e comportamento- SKAMP-Total score [média (SE)]</b></p> <p>Predose LDX: 1.68 (0.07) PLA: 1.22 (0.07) 1.5 h LDX: 1.15 (0.08) PLA: 1.62 (0.08) 13 horas LDX: 1.43 (0.08) PLA: 1.85 (0.08)</p> <p><b>SKAMP-Qualidade do trabalho [média (SE)]</b></p> <p>Predose LDX: 2.90 (0.08) PLA: 1.72 (0.08) 1.5 h LDX: 1.75 (0.09) PLA: 1.95 (0.09) 13 horas LDX: 2.13 (0.10)<sup>†</sup> PLA: 2.46 (0.10)</p> <p>LDX versus placebo= -0,74 (-0,85, -0,63; P &lt;0,0001)</p>	NR	<p><b>Produtividade acadêmica- PERMP PERMP- A [média (SE)]</b></p> <p>Predose LDX= 85.54 (4.88)</p> <p>1.5 h LDX vs placebo= 16,97 (9,39 a 24,56)</p> <p>13 horas LDX vs placebo= 28,28 (21,51 a 35,04)</p> <p><b>PERMP- C [média (SE)]</b></p> <p>Predose LDX: 81.6 (4.84) PLA: 99.17 (4.84)</p> <p>1.5 h LDX vs placebo 19,10 (12,25 a 25,94)</p> <p>13 horas LDX vs placebo 28,14 (21,46 a 34,83)</p>	NR
<b>MPH vs. LDX</b>				
Newcorn et al., 2017 <sup>65</sup> (dose flexível)	<p><b>ADHD-RS-IV [Alteração MMQ (SE)]</b></p> <p>LDX (n=139): -25,6 (0,82) MPH (n=152): -23,5 (0,80) PLA (n=67): -13,4 (1,19)</p> <p>Comparações [MMQ (IC 95%)]:</p> <p>LDX vs. MPH: -2,1 (-4,3 a 0,2); DF = 414, estatística t = 1,81; p=0,717; Tamanho do efeito = -0,20 LDX vs. PLA: -12,2 (-15,1 a -9,4); DF = 428; estatística t = 8,44, p&lt;0,0001; Tamanho do efeito = -1,16 MPH vs. PLA: -10,1 (-13,0 a 7,3); DF = 427; estatística t = -7,07; p&lt;0,0001, tamanho do efeito = -0,97</p> <p><b>CGI -I (melhora):</b></p> <p>LDX (n=178): 83,1% MPH (n=184): 81% PLA (n=89): 34,8%</p> <p>LDX vs. MPH: DF = 1; estatística CMH = 0,2508; p=0,6165</p>	NR	NR	NR

Estudo (autor-ano)	Controle de Sintomas	Interação social	Performance acadêmica	Qualidade de Vida
	LDX vs. PLA: DF = 1, estatística CMH = 60,0783; p<0,0001 MPH vs. PLA: DF = 1; estatística CHM = 56,6112; p<0,0001			
Newcorn et al., 2017 <sup>65</sup> (dose forçada)	<p><b>ADHD-RS-IV [Alteração MMQ (SE)]</b>            LDX (n=175): -25,4 (0,74)            MPH (n=181): -22,1 (0,73)            PLA (n=93): -17,0 (1,03)            Comparações [MMQ (IC 95%)]:            LDX vs. MPH: -3,4 (-5,4 a -1,3); DF = 499, estatística t = 3,23; p=0,0013; Tamanho do efeito = -0,33            LDX vs. PLA: -8,5 (-11,0 a -6,0); DF = 491; estatística t = 6,67, p&lt;0,0001; Tamanho do efeito = -0,82            MPH vs. PLA: -5,1 (-7,6 a -2,6); DF = 492; estatística t = -4,04; p&lt;0,0001, tamanho do efeito = -0,50</p> <p><b>CGI -I (melhora):</b>            LDX (n=171): 81,4%            MPH (n=216): 71,3%            PLA (n=106): 50%</p> <p>LDX vs. MPH: DF = 1; estatística CMH = 5,5157; p=0,0188            LDX vs. PLA: DF = 1, estatística CMH = 32,6389; p&lt;0,0001            MPH vs. PLA: DF = 1; estatística CHM = 13,8434; p=0,0002</p>			

## MATERIAL SUPLEMENTAR 6 – RESULTADOS DE SEGURANÇA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
		<b>MPH vs. PLA</b>		
Biederman et al., 2003 <sup>50</sup>	MPH (n=65): 24,6% PLA (n=71): 23,9%  Eventos adversos relacionados ao medicamento: MPH: 9,2% PLA: 4,2%	Anorexia MPH: 3,1% PLA: 0 Insônia MPH: 3,1% PLA: 0 Dor de garganta: MPH: 0 PLA: 4,2% Cefaleia: MPH: 1,5% PLA: 2,8% Vômitos: MPH: 0 PLA: 2,8%	NR	Pré randomização (27/161): Efeitos terapêuticos insatisfatórios (7/27); Retirada de consentimento (7/27); Eventos adversos (4/27); Problemas administrativos (4/27); Perda de seguimento (3/37); Violação de protocolo (2/27)  Pós randomização (7/137): Eventos adversos (3/7); Efeitos terapêuticos insatisfatórios (2/7); Retirada de consentimento (1/7); Problemas administrativos (1/7)
Findling et al., 2006 <sup>51</sup>	MPH (n=133): 53,4% PLA (n=46): 82,6%	Cefaleia: MPH: 13,5%; PLA: 4,3% (p=0,059)	NR	Exacerbação da doença: MPH: 9,5%; PLA: 33%

Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
	Relacionados ao MPH: 35,3%	<p>Anorexia: MPH: 3,0%; PLA: 0 (p=0,131)</p> <p>Dor em andar superior de abdome: MPH: 6,8%; PLA: 6,5% (p=0,951)</p> <p>TDAH: MPH: 4,5%; PLA: 34,8% (p&lt;0,001)</p> <p>Nasofaringite: MPH: 1,5%; PLA: 6,5% (p=0,098)</p> <p>Insônia: MPH: 3,8%; PLA: 0 (p=0,497)</p> <p>Dor abdominal não especificada: MPH: 4,5%; PLA: 0 (p=0,416)</p> <p>Redução de apetite não especificada: MPH: 2,3%; PLA: 0 (p=0,564)</p> <p>Faringite: MPH: 3,0%; PLA: 0 (p=0,784)</p> <p>Comportamento anormal: MPH: 2,3%; PLA: 4,3% (p=0,730)</p> <p>Febre: MPH: 0,8%; PLA: 6,5% (p=0,077)</p> <p>Infrecção de VAS não especificada: MPH: 4,5%; PLA: 2,2% (p=0,562)</p> <p>Vômitos não especificados: MPH: 3,0%; PLA: 4,3% (p=0,657)</p> <p>Irritabilidade: MPH: 3,8%; PLA: 2,2% (p=0,499)</p> <p>Tosse MPH: 3,0%; PLA: 4,3% (p=0,323)</p> <p>Aumento de apetite, rash e infecções virais não especificadas e tics: MPH: 0; PLA: 4,3% (p=0,021)</p>		<p>Eventos adversos MPH: 9,5%; PLA: 33%</p> <p>Não adesão ao protocolo MPH: 5%</p> <p>Retirada de consentimento pelo participante/ guardião legal MPH: 11,9%; PLA: 16,7%</p> <p>Decisão médica MPH: 2,4%; PLA: 11,9%</p> <p>Perda de seguimento MPH: 2,4%</p>
Findling et al., 2008 <sup>52</sup>	MPH (n=91): 69,2% PLA (n=85): 57,6%	<p>99% leves a moderados</p> <p>Redução de Apetite MPH: 18,7%; PLA: 4,7%</p> <p>Insônia MPH: 7,7%; PLA: 4,7%</p> <p>Náusea: MPH: 7,7%; PAL: 2,4%</p> <p>Vômitos: MPH: 9,8; PLA: 4,7%</p> <p>Perda de peso: MPH: 7,7; PLA: 0</p> <p>Tique: MPH: 1,1; PLA: 0</p> <p>Labilidade afetiva:</p>	NR	<p>MPH: 27,5% PLA: 62,3%</p> <p>Eventos adversos: MPH: 2,2%; PLA: 1,2%</p> <p>Violação de protocolo: MPH: 1,1%; PLA: 3, %</p> <p>Retirada de consentimento: MPH: 4,4%; PLA: 5,9%</p> <p>Perda de seguimento: MPH: 0; PLA: 2,3%</p> <p>Continuidade a longo prazo: 18,9%; PLA: 36,5%</p> <p>Decisão do patrocinador: MPH: 1,1%; PLA: 0</p>

Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
		MPH: 3,3; PLA: 0 Congestão nasal: 3,3%; PLA: 1,2% Anorexia: 3,3%; PLA: 1,2% Nasofaringite: MPH: 4,4%; PLA: 2,4%		Outros: MPH:0; PLA: 12,9%
<b>Rapport et al., 1994<sup>53</sup></b>	NR	NR	NR	NR
<b>Rapport et al., 2008<sup>54</sup></b>	NR	Comer menos Placebo 0.20 (10%) 5mg 0.11 (4,8%)10mg 0.30 (10,9%) 15mg 0.16 (6,3%) 20mg 0.14 (7,9%) Beber mais Placebo 0.32 (11,7%) 5mg 0.21 (9,7%) 10mg 0.27 (9,4%) 15mg 0.32 (12,7%) 20mg 0.26 (11,3%) Boca seca Placebo 0.37 (14,5%) 5mg 0.31 (13,8%) 10mg 0.20 (10,9%) 15mg 0.27 (14,1%) 20 mg 0.21 (11,5%) Mais movimentos intestinais Placebo 0.12 (6,7%) 5mg 0.11 (4,7%) 10mg 0.17 (6,3%) 15mg 0.05 (1,6%) 20mg 0.03 (3,3%) Menos movimentos intestinais Placebo 0.31 (13,1%) 5mg 0.20 (7,8%) 10mg 0.17 (7,9%) 15mg 0.19 (7,8%) 20mg 0.12 (5,0%) Movimentos intestinais mais difíceis Placebo 0.11 (4,8%) 5mg 0.11 (4,8%) 10mg 0.05 (1,6%) 15mg 0.00 (0,0%) 20mg 0.02 (1,7%) Movimentos intestinais mais suaves Placebo 0.24 (12,9%) 5mg 0.11 (4,8%) 10mg 0.36 (12,5%) 15mg 0.19 (6,3%) 20mg 0.15 (6,8%) Dor estomacal Placebo 0.21 (11,3%) 5mg 0.18 (9,2%) 10mg 0.27 (14,1%) 15mg 0.25 (12,7%) 20mg 0.23 (9,7%) Poliuréia Placebo 0.11 (6,6%) 5mg 0.09 (4,7%) 10mg 0.11 (4,7%) 15mg 0.00 (0,0%) 20mg 0.07 (3,3%) <b>Queixas comuns a todas as crianças</b> Dores estomacais Placebo 0.21 (11,3%) 5mg 0.23 (13,8%) 10mg 0.25 (14,1%) 15mg 0.25 (15,9%) 20mg 0.25 (12,7%) Cãibras Placebo 0.18 (9,8%) 5mg 0.18 (6,5%) 10mg 0.13 (6,3%) 15mg 0.16 (9,7%) 20mg 0.23 (9,7%) Dores de cabeça Placebo 0.18 (9,7%) 5mg 0.18 (9,2%) 10mg 0.38 (18,8%) 15mg 0.25	NR	NR



Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
		(14,1%) 20mg 0.21 (11,1%) Tontura Placebo 5mg 0.02 (1,6%) 10mg 0.08 (4,7%) 15mg 0.02 (1,6%) 20mg 0.16 (9,7%) Cansaço / fadiga Placebo 0.37 (16,1%) 5mg 0.33 (17,2%) 10mg 0.38 (15,6%) 15mg 0.36 (18,8%) 20mg 0.18 (11,5%) Dores musculares. Placebo 0.09 (6,3%) .5mg 0.06 (4,6%) 10mg 0.06 (3,1%) 15mg 0.09 (6,2%) 20mg 0.12 (6,2%)		
Schulz et al., 2010 <sup>55</sup>	90 (61%) PLA (n=146) = 38 (26%) Ritalina (n=147) = 44 (30%)	Dor de cabeça PLA=5 (3,4); MPH=7 (4,8) Agressão PLA= 5 (3,4); MPH=1 (0,7) Insônia PLA=0 (0,0) MPH=0 (0,0) Dor abdominal PLA=0 (0,0); MPH=1 (0,7) Anorexia PLA=2 (1,4); MPH= 3 (2,0)	comportamento agressivo MPH: 0 PLA: 2; falta de atenção MPH: 0 PLA: 1	Não houve abandono
Simonoff et al., 2013 <sup>56</sup>	NR	Dificuldade em dormir MPH: 13 (21) PLA: 2(3), p<0,01 Pouco apetite MPH: 9 (15) PLA: 1 (2), p=0,02 Parece triste / miserável MPH:2 (3) PLA: 3 (5), p=1,00 Chora MPH: 0 PLA: 1(2), p=1,00 Parece ansiosa MPH: 2 (3) PLA:1 (2), p=0,99 Comportamento repetitivo sem sentido MPH: 4 (7) PLA: 4 (7), p=1,00 Fala menos com outras crianças MPH: 3 (5) PLA:1 (2), p=0,66	NR	16 participantes desistiram do estudo antes da semana 16; 5 dos participantes que desistiram estavam fazendo uso do medicamento
Tucha et al., 2006 <sup>57</sup>	NR	NR	NR	Não houve abandono
Wilens et al., 2006 <sup>58</sup>	NR	Dor de cabeça MPH=3 (3,4) PLA= 6 (6,7) Diminuição do apetite MPH= 2 (2,3) PLA= 0 Insônia MPH= 4 (4,6) PLA= 0 Dor abdominal MPH= 1 (1,1) PLA= 2 (2,2) Náusea MPH=1 (1,1) PLA= 2 (2,2) Astenia MPH=0 PLA= 2 (2,2) Diarréia MPH=2 PLA= (2,3) 0	NR	<b>fase de titulação:</b> 27 indivíduos (12%) retiraram-se da dose pelos seguintes motivos: eventos adversos (8 sujeitos), retirada do consentimento (7 sujeitos), violações do protocolo (6 sujeitos), motivos administrativos (3 sujeitos), perda de seguimento (2 sujeitos) incapacidade de engolir medicação (1 sujeito). <b>fase de acompanhamento de rótulo aberto:</b> 3 se retiraram por falta de eficácia
Wolraich et al., 2001 <sup>59</sup>	Geral - qualquer evento: 126 (41,2%)	Cefaleia: MPH ER: 14,4%; MPH IR: 5,8%; PLA: 10,2%	NR	71 crianças interromperam o tratamento prematuramente MPH ER OROS, n= 15; MPH IR, n= 13; placebo, n= 43);

Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
	MPH IR 40 (38,5%) MPH ER 43(40,9%) PLA 31 (31,9%)	Redução de apetite MPH ER: 22,5%; MPH IR: 18,8%; PLA: 12,0% - p<0,001 Dor abdominal: MPH ER: 6,7%; MPH IR: 5,8%; PLA: 1,0% Tiques MPH ER: 0; MPH IR: 1,1%; PLA: 4,5%		- 59 descontinuaram por falta de eficácia, - 38 do grupo placebo, 11 do grupo MPH ER OROS e 10 do grupo MPH IR. - 3 pacientes foram descontinuados por não adesão, - 2 por EAs / doenças intercorrentes e - 2 por violações do protocolo. -1 paciente descontinuou por um dos seguintes motivos: EA que requer redução da dose, perdeu no acompanhamento, não retornou, não conseguiu engolir as pílulas e tomou MPH suplementar.
<b>MPH IR vs. MPH ER</b>				
Pelham et al., 2001 <sup>66</sup>	NR	Redução do apetite: MPH IR: 24%; MPH ER: 18%; PLA: 4% Cefaleia: MPH IR: 15,9%; MPH ER: 11,8%; PLA: 23,2% Dor abdominal: MPH IR: 17,4%; MPH ER: 13,2%; PLA: 11,6% Infecção de VAS: MPH IR: 4,3%; MPH ER: 2,9%; PLA: 4,3% Lesões acidentais: MPH IR: 4,3%; MPH ER: 1,5%; PLA: 2,9% Vômitos: MPH IR: 2,9%; MPH ER: 2,9%; PLA: 2,9% Espasmos: MPH IR: 5,8%; MPH ER: 0%; PLA: 0 Diarreia: MPH IR: 2,9%; MPH ER: 0; PLA: 1,4% Faringite: MPH IR: %2,9; MPH ER: 1,5%; PLA: 0 Rinite: MPH IR: 2,9%; MPH ER: 1,5%; PLA: 0 Tontura: MPH IR: 1,4%; MPH ER: 2,9%; PLA: 0 Incontinência urinária: MPH IR: 1,4%; MPH ER: 0%; PLA: 2,9% Sono de má qualidade: MPH IR: 7%; MPH ER: 16%; PLA: 10%	0	NR
Steele et al., 2007 <sup>61</sup>	<b>Qualquer evento</b> MPH ER OROS = 59 (82%) MPH IR = 60 (82%) <b>Qualquer evento possivelmente relacionado a medicamentos</b> MPH ER OROS = 46 (64%) MPH IR = 38 (52%)	<b>Eventos mais comuns (≥10% em qualquer grupo)</b> <b>Diminuição do apetite</b> MPH ER OROS = 17 (24%) R- MPH= 23 (32%) <b>Dor de cabeça</b> MPH ER OROS = 14 (19%) R- MPH= 12 (16%) <b>Insônia</b> MPH ER OROS: 12 (17%) R- MPH= 10 (14%)	NR	MPH ER OROS: 12; MPH IR: 12

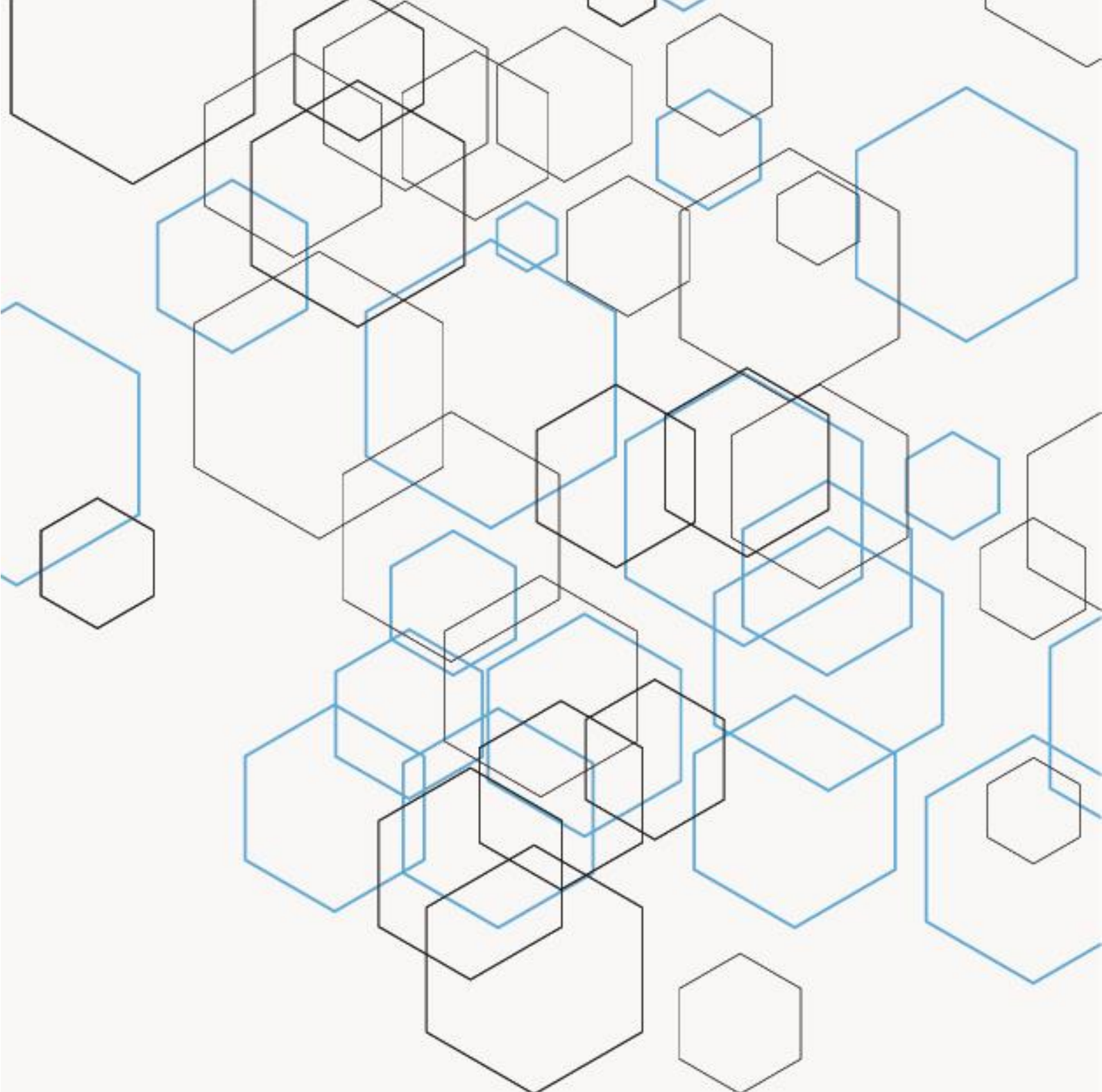
Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
		<p><b>Dor abdominal</b> MPH ER OROS: 10 (14%) R- MPH= 9 (12%)</p> <p><b>Nervosismo</b> MPH ER OROS 9 (13%) R- MPH= 9 (12%)</p> <p><b>Labilidade emocional</b> MPH ER OROS * 9 (13%) R- MPH= 2 (3%)</p> <p><b>Agitação</b> MPH ER OROS 8 (11%) R- MPH= 5 (7%)</p> <p><b>Fadiga</b> MPH ER OROS 7 (10%) R- MPH= 2 (3%)</p> <p><b>Sintomas semelhantes aos da gripe</b> MPH ER OROS 7 (10%) R- MPH= 7 (10%)</p> <p><b>Distúrbio do sono</b> MPH ER OROS 3 (4%) R- MPH= 7 (10%)</p>		
<b>Wolraich et al., 2001<sup>59</sup></b>	<p>Geral - qualquer evento: 126 (41,2%) MPH IR 40 (38,5%) MPH ER 43(40,9%) PLA 31 (31,9%)</p>	<p>Cefaleia: MPH ER: 14,4%; MPH IR: 5,8%; PLA: 10,2%</p> <p>Redução de apetite MPH ER: 22,5%; MPH IR: 18,8%; PLA: 12,0% - p&lt;0,001</p> <p>Dor abdominal: MPH ER: 6,7%; MPH IR: 5,8%; PLA: 1,0%</p> <p>Tiques MPH ER: 0; MPH IR: 1,1%; PLA: 4,5%</p>	NR	71 crianças interromperam o tratamento prematuramente (MPH ER OROS: n= 15; MPH IR, n= 13; placebo, n= 43); 59 descontinuaram por falta de eficácia, 38 do grupo placebo, 11 do grupo OROS MPH e 10 do grupo MPH IR. Três pacientes foram descontinuados por não adesão, 2 por EAs / doenças intercorrentes e 2 por violações do protocolo. Além disso, 1 paciente descontinuou por um dos seguintes motivos: EA que requer redução da dose, perdeu no acompanhamento, não retornou, não conseguiu engolir as pílulas e tomou MPH suplementar.
<b>LDX vs. PLA</b>				
<b>Biederman et al., 2007<sup>62</sup></b>	<p>LDX 30 mg: 71,8% LDX 50 mg: 67,6% LDX 70 mg: 83,6% PLA: 47,2%</p>	<p>Redução de apetite: LDX 30 mg: 36,6%; LDX 50 mg: 31,1%; LDX 70 mg: 49,3%; PLA: 4,2% (p&lt;0,05)</p> <p>Insônia: LDX 30 mg: 15,5%; LDX 50 mg: 16,2%; LDX 70 mg: 24,7%; PLA: 2,8% (p&lt;0,05)</p> <p>Dor abdominal: LDX 30 mg: 14,1%; LDX 50 mg: 6,8%; LDX 70 mg: 15,1%; PLA: 5,6% (p&gt;0,05)</p> <p>Irritabilidade: LDX 30 mg: 11,3%; LDX 50 mg: 8,1%; LDX 70 mg: 9,6%; PLA: 0 (p&lt;0,05)</p> <p>Cefaleia: LDX 30 mg: 9,9%; LDX 50 mg: 9,5%; LDX 70 mg: 16,4%; PLA: 9,7% (p&gt;0,05)</p> <p>Tontura: LDX 30 mg: 7,0%; LDX 50 mg: 5,4%; LDX 70 mg: 2,7%; PLA: 0 ( LDX 30 mg vs. PLA: p&lt;0,05)</p> <p>Vômito: LDX 30 mg: 7,0%; LDX 50 mg: 5,4%; LDX 70 mg: 13,7%; PLA: 4,2% (LDX 70 mg vs. PLA: p&lt;0,05)</p>	0	<p>LDX 30 mg: 21,1% LDX 50 mg: 18,9% LDX 70 mg: 17,8% PLA: 25%</p> <p>Falta de eficácia: LDX 30 mg: 1,4%; LDX 50 mg: 0; LDX 70 mg: 1,4%; PLA: 17,4%</p> <p>Retirada de consentimento: LDX 30 mg: 2,8%; LDX 50 mg: 1,3%; LDX 70 mg: 0; PLA: 2,8%</p> <p>Eventos Adversos: LDX 30 mg: 8,4%; LDX 50 mg: 5,4%; LDX 70 mg: 13,7%; PLA: 1,4%</p> <p>Perda de seguimento: LDX 30 mg: 5,6%; LDX 50 mg: 5,4%; LDX 70 mg: 2,7%; PLA: 1,4%</p> <p>Violação de protocolo: LDX 30 mg: 0; LDX 50 mg: 2,7%; LDX 70 mg: 0; PLA: 1,4%</p> <p>Decisão médica: LDX 30 mg: 0; LDX 50 mg: 2,7%; LDX 70 mg: 0; PLA: 0</p> <p>Outros: LDX 30 mg: 2,8%; LDX 50 mg: 1,3%; LDX 70 mg: 1,4%; PLA: 1,4%</p>

Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
		<p>Nasofaringite: LDX 30 mg: 5,6%; LDX 50 mg: 4,1%; LDX 70 mg: 5,5%; PLA: 5,6% (p&gt;0,05)</p> <p>Perda de peso: LDX 30 mg: 5,6%; LDX 50 mg: 2,7%; LDX 70 mg: 19,2%; PLA: 1,4% (LDX 70 mg vs. PLA: p≤0,05)</p>		
<b>Findling et al., 2011<sup>40</sup></b>	<p>LDX: 68,7%</p> <p>LDX 30 mg: 65,4% LDX 50 mg: 68,8% LDX 70 mg: 71,8%</p> <p>PLA: 58,4%</p>	<p>Leves: LDX: 38,2%; PLA: 40,3% Moderados: LDX: 28,8%; PLA: 15,6%</p> <p>Redução de apetite: LDX 30 mg: 37,2%; LDX 50 mg: 27,3%; LDX 70 mg: 37,2%; PLA: 2,6%</p> <p>Tontura: LDX 30 mg: 1,3%; LDX 50 mg: 5,2%; LDX 70 mg: 6,4%; PLA: 3,9%</p> <p>Boca seca: LDX 30 mg: 0; LDX 50 mg: 7,8%; LDX 70 mg: 5,1%; PLA: 1,3%</p> <p>Fadiga: LDX 30 mg: 5,1%; LDX 50 mg: 2,6%; LDX 70 mg: 5,1%; PLA: 2,6%</p> <p>Cefaleia: LDX 30 mg: 11,5%; LDX 50 mg: 16,9%; LDX 70 mg: 15,4%; PLA: 13,0%</p> <p>Insônia: LDX 30 mg: 9,0%; LDX 50 mg: 10,4%; LDX 70 mg: 14,1%; PLA: 3,9%</p> <p>Irritabilidade: LDX 30 mg: 7,7%; LDX 50 mg: 2,6%; LDX 70 mg: 10,3%; PLA: 3,9%</p> <p>Congestão Nasal: LDX 30 mg: 1,3%; LDX 50 mg: 0; LDX 70 mg: 6,4%; PLA: 1,3%</p> <p>Nasofaringite: LDX 30 mg: 2,6%; LDX 50 mg: 5,2%; LDX 70 mg: 1,3%; PLA: 1,3%</p> <p>Náusea: LDX 30 mg: 1,3%; LDX 50 mg: 3,9%; LDX 70 mg: 6,4%; PLA: 2,6%</p> <p>Infecção de VAS: LDX 30 mg: 2,6%; LDX 50 mg: 5,2%; LDX 70 mg: 5,1%; PLA: 7,8%</p> <p>Vômitos: LDX 30 mg: 0; LDX 50 mg: 1,3%; LDX 70 mg: 2,6%; PLA: 5,2%</p> <p>Redução de peso: LDX 30 mg: 3,8%; LDX 50 mg: 9,1%; LDX 70 mg: 15,4%; PLA: 0</p>	<p>LDX: 1,7% PLA: 2,6%</p>	<p>15,6%</p> <p>Perda de follow-up: LDX: 2,1%; PLA: 1,3%</p> <p>EA relacionados ao tratamento: LDX: 4,2%; PLA: 1,3%</p> <p>Má-adesão: LDX: 1,7%; PLA: 3,8%</p> <p>Retirada de consentimento: LDX: 1,7%; PLA: 0</p> <p>Falta de eficácia: LDX: 1,9%; PLA: 5,1%</p> <p>Outros: LDX: 4,2%; PLA: 1,3%</p>
<b>Coghill et al., 2013<sup>63</sup></b>	<p>LDX: 72,1% PLA: 57,3% MPH: 64,9%</p>	<p>Redução de apetite: LDX: 25,2%; PLA: 2,7%; MPH: 15,3%</p> <p>Cefaleia: LDX: 14,4%; PLA: 2,0%; MPH: 19,8%</p> <p>Insônia: LDX: 14,4%; PLA: 0; MPH: 8,1%</p> <p>Redução de peso: LDX: 13,5%; PLA: 0; MPH: 4,5%</p> <p>Náusea: LDX: 10,8%; PLA: 2,7%; MPH: 7,2%</p>	<p>LDX: 2,7% (Síncope, DRGE, apendicite) PLA: 2,7% (perda de consciência, hematoma, fratura de clavícula) MPH: 1,8% (overdose e síncope)</p>	<p>41,7%</p> <p>Falta de eficácia: LDX: 9,7%; PLA: 48,6%; MPH: 19,6%</p> <p>Má-adesão: LDX: 2,6%; PLA: 1,8%; MPH: 2,7%</p> <p>Retirada de consentimento: LDX: 3,5%; PLA: 3,6%; MPH: 4,5%</p> <p>Perda de follow-up: MPH: 0,9%</p>

Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
		Anorexia: LDX: 10,8%; PLA: 1,8%; MPH: 5,4% Nasofaringite: LDX: 7,2%; PLA: 7,3%; MPH: 12,6% Dor abdominal: LDX: 12,6%; PLA: 10,9%; MPH: 11,7% Alterações do sono: LDX: 8,1%; PLA: 1,8%; MPH: 8,1% Tosse: LDX: 2,7%; PLA: 0,9%; MPH: 6,3% Morte: LDX: 0; PLA: 0; MPH: 0		Eventos Adversos: LDX: 4,5%; PLA: 3,6%; MPH: 1,8% Outros: LDX: 8,8%; PLA: 3,6%; MPH: 4,5%
<b>Wigal et al., 2009<sup>49</sup></b>	LDX todas as doses= 38 (33.0) 22 (19.1)	Diminuição do apetite- 47%, Insônia- 27%, Dor de cabeça- 17% Irritabilidade 16%, Dor supra abdominal- 16%, labilidade emocional- 10%	NR	<b>Evento adverso: 9 (7.0)</b> 30 mg/d LDX= 8 (13.8); 50 mg/d= 1 (2.0); 70 mg/d= 0 <b>Violação do protocolo: 2 (1.6)</b> 30 mg/d LDX= 1 (1.7); 50 mg/d= 1 (2.0); 70 mg/d= 0 <b>Consentimento retirado= 5 (3.9)</b> 30 mg/d LDX= 3 (5.2); 50 mg/d= 1 (2.0); 70 mg/d= 1 (4.8) <b>Perda do FU= 2 (1.6)</b> 30 mg/d LDX= 2 (3.4); 50 mg/d= 1 (2.0); 70 mg/d= 0
<b>MPH vs. LDX</b>				
<b>Newcorn et al., 2017<sup>65</sup> (dose flexível)</b>	Qualquer EA LDX (n=184): 83,2% MPH (n=184): 82,1% PLA (n=91): 63,7%  EA relacionados ao medicamento: LDX (n=184): 73,9% MPH (n=184): 66,3% PLA (n=91): 30,8%	Redução de apetite: LDX: 53,3%;MPH: 41,8%;PLA: 7,7% Redução de peso: LDX: 20,1%;MPH: 13,0%;PLA: 1,1% Irritabilidade: LDX: 20,1%;MPH: 7,6%;PLA: 9,9% Cefaleia: LDX: 15,2%;MPH: 15,2%;PLA: 7,7% Insônia: LDX: 8,7%;MPH: 8,2%;PLA: 0 Insônia inicial: LDX: 8,2%;MPH: 6,5%;PLA: 2,2% Boca seca: LDX: 8,2%;MPH: 6,0%;PLA: 1,1% Náusea:	EA graves: LDX: 5,4%; MPH: 3,8%; PLA: 2,2%  EA sérios: LDX: 0,5% (ideação suicida); MPH: 0,5% (cisto renal); PLA: 0  EA fatais: LDX: 0; MPH: 0; PLA: 0	LDX: 15,6%; MPH: 14,6%; PLA: 24,7%  Eventos adversos: LDX: 7,6%; MPH: 1,6%; PLA: 3,3% Falta de eficácia: LDX: 0,5%; MPH: 2,1%; PLA: 8,6% Perda de seguimento: LDX: 3,2%; MPH: 2,7%; PLA: 4,3% Violação de protocolo: LDX: 2,1%; MPH: 2,2%; PLA: 0 Retirada: LDX: 2,1%; MPH: 2,7%; PLA: 6,4% Outros: LDX: 0; MPH: 3,2%; PLA: 2,1%

Estudo (autor-ano)	Eventos adversos gerais	Eventos Adversos	Eventos adversos graves	Abandono de tratamento por qualquer causa
		LDX: 7,6%;MPH: 8,2%;PLA: 4,4% Dor abdominal (superior): LDX: 6,5%;MPH: 5,4%;PLA: 4,4% Tontura: LDX: 6,5%;MPH: 4,3%;PLA: 1,1% Nasofaringite: LDX: 6,0%;MPH: 7,1%;PLA: 1,1% Sonolência: LDX: 5,4%;MPH: 3,3%;PLA: 4,4% Fadiga: LDX: 5,4%;MPH: 2,7%;PLA: 3,3% Infecção de VAS: LDX: 4,9%;MPH: 3,3%;PLA: 8,8% Aumento de frequência cardíaca: LDX: 4,3%;MPH: 6,0%;PLA: 0		
<b>Newcorn et al., 2017<sup>65</sup></b> <b>(dose forçada)</b>	Qualquer EA LDX (n=218): 66,5% MPH (n=219): 58,9% PLA (n=110): 44,5%  EA relacionados ao medicamento: LDX (n=218): 53,7% MPH (n=219): 44,7% PLA (n=110): 28,2%	Redução de apetite: LDX: 31,7%;MPH: 23,3%;PLA: 10,0% Cefaleia: LDX: 15,1%;MPH: 16,0%;PLA: 8,2% Redução de peso: LDX: 10,6%;MPH: 5,0%;PLA: 0 Insônia: LDX: 7,8%;MPH: 7,8%;PLA: 2,7% Boca seca: LDX: 7,3%;MPH: 3,2%;PLA: 0,9% Tontura: LDX: 5,5%;MPH: 5,0%;PLA: 0 Irritabilidade: LDX: 5,0%;MPH: 6,8%;PLA: 6,4% Náusea: LDX: 5,0%;MPH: 5,0%;PLA: 2,7% Dor abdominal (superior): LDX: 5,0%;MPH: 3,7%;PLA: 1,8%	EA graves: LDX: 1,4%; MPH: 2,7%; PLA:0,9%  EA sérios: LDX: 0,4% (ideação suicida); MPH: 0,4% (apendicite); PLA: 0,9% (distúrbio psicótico)  EA fatais: LDX: 0; MPH: 0; PLA: 0	LDX: 16,9%; MPH: 15%; PLA: 12,8%  Eventos adversos: LDX: 7,3%; MPH: 6,8%; PLA:0,9% Falta de eficácia: LDX: 1,4%; MPH: 0,4%; PLA: 3,6% Perda de seguimento: LDX: 1,4%; MPH: 2,7%; PLA: 0,9% Violação de protocolo: LDX: 1,4%; MPH: 1,4%; PLA: 2,7% Retirada: LDX: 4,1%; MPH: 2,7%; PLA: 0,9% Outros: LDX: 1,8%; MPH: 1,4%; PLA: 2,7%





## Ata da 95ª Reunião da Conitec

### Membros do Plenário – 3 de março de 2021

**Presentes:** SCTIE, SGTES, SAES, SVS, SAPS, CFM, CNS, CONASS, CONASEMS e ANS.

**Ausentes:** Anvisa, SESAI e SE.

Tendo em vista a pandemia da Covid-19 e as orientações de enfrentamento a esta doença estabelecidas pelo Ministério da Saúde, as reuniões da Conitec têm ocorrido, desde a 88ª, em formato integralmente virtual. Essa reunião foi gravada em vídeo e está disponibilizada no sítio eletrônico da Comissão.

### Assinatura da ata da 94ª reunião da Conitec

#### **Teste diagnóstico, *point of care*, de Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay (CrAg LFA) para o diagnóstico de criptococose no Brasil.**

**Tecnologia:** Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay (CRAG-LFA).

**Indicação:** Diagnóstico qualitativo ou semiquantitativo dos antígenos de polissacarídeos capsulares de *Cryptococcus* (*Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gatti*).

**Demandante:** Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS).

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) e representante da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde.

**ATA:** A técnica da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) contextualizou a solicitação de incorporação do teste, justificada como relevante estratégia de triagem e tratamento preemptivo da infecção criptocócica e conseqüente redução dos casos de meningite criptocócica entre pacientes vivendo com HIV (PVHIV). Em seguida, a técnica do DGITIS contextualizou a demanda, discorrendo sobre os aspectos clínicos

da infecção criptocócica e os métodos diagnósticos utilizados na prática clínica. Foi apresentada a ficha técnica da tecnologia em avaliação, bem como o preço com que os testes são comercializados: R\$ 1.500,00 o kit com 50 tiras para diagnóstico. Para apresentação das evidências científicas, foram desenvolvidas duas perguntas de pesquisa: 1) O teste CRAG-LFA é sensível e específico na detecção da infecção por *Cryptococcus* de PVHIV com células CD4+  $\leq 200$  cél/mm<sup>3</sup> comparado ao teste de aglutinação do látex? 2) O teste CRAG-LFA é sensível e específico no diagnóstico da meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, independente da contagem de células CD4+, se comparado ao teste de aglutinação do látex e tinta da China, em amostra de líquor? Para a Pergunta 1, a estimativa de sensibilidade de CRAG-LFA no rastreamento da infecção criptocócica foi de 100% e as estimativas de especificidade variaram de 99% a 100%, em relação ao teste de aglutinação por látex (CRAG-LA). Já a sensibilidade combinada dos dois estudos primários incluídos foi 100% (IC95%; 96 - 100) e a especificidade combinada de 99% (IC95%; 99 - 100). Para a Pergunta 2, a estimativa de sensibilidade de CRAG-LFA no diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV foi de 100% e as estimativas de especificidade variaram de 98% a 99%. A sensibilidade combinada dos três estudos primários meta-analisados foi de 100% (IC95%; 92 - 100) e a especificidade combinada de 99% (IC95%; 97 - 100), em relação ao teste de tinta da China. A análise de custo-efetividade mostrou que os dois testes, CRAG-LA e CRAG-LFA, são custo-efetivos, dominando a alternativa tinta da China e o cenário de não realização da detecção. Para o diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV sintomáticos, o uso do teste diagnóstico CRAG-LFA revelou-se custo-efetivo comparado ao teste CrAg-LA, e ao teste tinta da China. A análise de impacto orçamentário (AIO) mostrou que, para a Pergunta 1, a incorporação de LFA teria um custo adicional de aproximadamente 52,7 milhões de reais. Para a detecção em PVHIV CD4  $\leq 200$  cél/mm<sup>3</sup> assintomáticos, ocorreria uma economia da ordem de 55 milhões de reais em cinco anos. Ou seja, em cinco anos haveria 809 indivíduos tratados a um custo adicional de R\$ 10.697.431,27. Isto porque, para uma coorte de 45.000 pacientes, por 5 anos, sem rastreamento, teríamos um custo total na hipótese de todos sendo tratados por meningite de aproximadamente 174 milhões de reais. Empregando-se o método da demanda aferida, horizonte temporal de 5 anos,



assumindo-se um *market share* inicial de 20% para o CRAG-LFA, com incrementos anuais no mesmo valor, chegando a 100% no quinto ano, a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação do teste teria um custo adicional de aproximadamente de 52 milhões e setecentos mil reais. Para efeito de comparação, estimou-se também o impacto orçamentário de 100% de adoção do rastreamento em PVHIV CD4 $\leq$  200 cél/mm<sup>3</sup> assintomáticos. Nesse contexto, ocorreria uma economia de gasto em cinco anos. Durante discussão da matéria, os membros do plenário concordaram que o teste diagnóstico é custo-efetivo, de acordo com as análises apresentadas; tem baixo impacto orçamentário; e, além disso, foi considerado um teste de fácil aplicação prática, superando os testes já disponíveis, apresentados como comparadores na análise de evidências. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação, no SUS, do teste point of care de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para rastreamento de infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) com CD4+  $\geq$ 200 células/mm<sup>3</sup> e diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV independente da contagem de células CD4+.

**Flucitosina para tratamento da meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose.**

**Tecnologia:** Flucitosina.

**Indicação:** Meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose.

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – SVS/MS.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) e representante da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde.

**ATA:** A técnica da SVS iniciou a apresentação descrevendo a doença, sua epidemiologia e pontuou que a flucitosina já esteve incorporada no SUS para a meningite



criptocócica. Entretanto, foi excluída da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) em 2006 devido à retirada de registro sanitário no Brasil e ao surgimento de outros medicamentos considerados mais eficazes na época. Recentemente, a SVS verificou que novos estudos têm demonstrado a eficácia de flucitosina, associada à anfotericina B, frente às demais alternativas terapêuticas da meningite criptocócica, o que fez com que sua reincorporação fosse pleitada à Conitec. Em seguida, o técnico do DGITIS apresentou as evidências clínicas e econômicas para a incorporação da flucitosina no SUS. Ressaltou-se novamente que o medicamento atualmente não possui registro sanitário no Brasil e, por isso, foram utilizados os dados da bula norte-americana e o preço praticado no mercado varejista americano. A busca na literatura resgatou uma revisão sistemática com meta-análise em rede da colaboração Cochrane, de 2018, que demonstrou que o esquema de anfotericina B e flucitosina (durante uma ou duas semanas de utilização) é mais eficaz que a monoterapia com anfotericina B, ao reduzir o risco de morte, e tão seguro quanto. Apesar da certeza de a evidência ser considerada baixa, ponderou-se que um dos motivos para essa avaliação foi por ter se tratado de uma evidência indireta, já que a revisão sistemática analisada tinha como população os pacientes HIV-positiva, enquanto objetiva-se a incorporação de flucitosina para toda a população acometida por meningite criptocócica. Entretanto, foi salientado que boa parte da população que acaba contraindo meningite criptocócica é HIV-positiva, justamente por estar suscetível à doenças oportunistas como essa. A partir da avaliação econômica, verificou-se que o parâmetro que mais impactou na análise foi o custo da flucitosina, o que era esperado já que se considera que este está superestimado por conta de sua origem e por ser um medicamento que se associa ao atual tratamento, com anfotericina B. Na análise do impacto orçamentário, estimou-se um valor entre R\$ 47.479.353,39 e R\$ 150.876.190,08 ao final de cinco anos (2021 a 2025), a depender da duração do tratamento. Após a apresentação, os membros do Plenário questionaram o motivo de a SVS objetivar a utilização de flucitosina, associada a anfotericina B, durante duas semanas, sendo que o tratamento com uma semana se mostrou mais eficaz e com menor custo. Assim, foi respondido que a utilização em duas semanas é preconizada mundialmente. Além disso, a SVS informou que a





disponibilização da flucitosina e o acompanhamento desses pacientes se darão por meio do sistema de informação que está sendo desenvolvido, com funcionamento similar ao SITETB para tuberculose no SUS. Ao final, os membros da Conitec consideraram que a flucitosina, associada à anfotericina B, possui eficácia superior e segurança semelhante à monoterapia com anfotericina B, no tratamento da meningite criptocócica. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose no SUS.

#### **Tenofovir Alafenamida (TAF) para tratamento da hepatite B.**

**Tecnologia:** Tenofovir alafenamida.

**Indicação:** Tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), sem cirrose ou com cirrose compensada

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**ATA:** As informações adicionais, solicitadas na 94ª reunião da Conitec a respeito do impacto orçamentário, foram apresentadas pelo técnico do DGITIS que contextualizou o conteúdo da demanda. O fabricante manteve a proposta de preços que oscilavam de U\$2.13, para a aquisição acima de 7.400.00 unidades, a U\$2.73, para aquisições acima de 3.700.000 unidades, e a U\$3.00, para aquisições acima de 1.480.000 unidades. O impacto orçamentário incremental (IOI) calculado estimou um gasto adicional de R\$ 6.857.641,08 no primeiro ano e de R\$47.392.513,83 no acumulado de 5 anos de incorporação do TAF, de acordo com o preço máximo sugerido, ao estimar a variabilidade no preço médio (maior valor e menor valor). Posteriormente, a representante da SVS relatou a importância do TAF e a criação do método para





compor a AIO. Os membros do Plenário questionaram sobre o real foco de incorporação do TAF e a relação de preço do fabricante diante do entecavir. Também foi questionada a real necessidade do TAF, para os pacientes tratados com lamivudina e com eventos adversos diante do entecavir e o fumarato de tenofovir desoproxila (TDF). Discutiu-se que a partir evidência apresentada o TAF seria a melhor opção de tratamento mesmo com alto impacto orçamentário, sendo uma opção mais conveniente para o grupo de pacientes supracitados. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do tenofovir alafenamida para tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B, sem cirrose ou com cirrose compensada.

**Tafenoquina para o tratamento de pacientes com malária por *Plasmodium vivax* que não apresentam deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).**

**Tecnologia:** Tafenoquina (Kozenis®) e teste quantitativo da atividade da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).

**Indicação:** Cura radical de malária por *Plasmodium vivax* em pacientes com 16 anos ou mais e atividade enzimática de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).

**Origem da Demanda:** Incorporação.

**Demandante:** Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Plenário em sua 94ª reunião ordinária, realizada no dia 04 de fevereiro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação, no SUS da tafenoquina para o tratamento, ou cura radical, de malária causada pelo *Plasmodium vivax* em pacientes com 16 anos de idade ou mais e atividade enzimática maior que 70% de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), confirmada por meio de teste rápido validado. Os membros do plenário concordaram que, embora a evidência de eficácia disponível em literatura tenha sido avaliada de boa qualidade, ela apresenta dados modestos, se considerado o principal desfecho que



avalia o desempenho da tafenoquina *versus* a primaquina. Para tanto, faz-se necessária a obtenção de dados de efetividade que serão coletados após condução do estudo observacional TRuST, focalizado nas cidades de Manaus e Porto Velho.

**Consulta Pública (CP) nº 04/2021:** Disponibilizada no período de 08/02/2021 a 01/03/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 04/2021:** Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**ATA:** Foram recebidas 87 contribuições, sendo 32 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 55 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. O técnico apresentou que houve questionamentos relacionados à implementação do estudo, da acurácia do teste e sobre a endemicidade da malária nas cidades em que será realizado. Posteriormente, esclareceu que o estudo irá utilizar os dados secundários que serão coletados rotineiramente de todos os pacientes com malária por meio do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica para Malária (SIVEP-Malária) do Ministério da Saúde (MS). Além disso, o MS acompanhará os treinamentos e implementação do estudo durante o período de 12 meses. Quanto às cidades selecionadas, foi pontuado que Manaus e Porto Velho foram selecionadas no estudo TRuST por estarem em áreas endêmicas de malária *P. vivax* e por ter ampla e diversa rede de assistência à saúde voltada para esse agravo. A avaliação do teste G6PD apresentou valores de sensibilidade e especificidade maiores que 95%. Foi reforçado também pelo técnico que, após 12 meses, uma nova avaliação de recomendação de inclusão no SUS do medicamento e do teste G6PD será realizada incluindo os dados do estudo TRuST. Outras contribuições dadas à consulta pública foram referentes à eficácia e maior adesão ao tratamento com tafenoquina comparada a primaquina e à alta sensibilidade do teste de G6PD, apresentando alguns relatos de estudos e experiências. A maioria das contribuições de experiência e opinião foram favoráveis à recomendação preliminar da Conitec com a maioria dos comentários apontando para diagnóstico precoce da deficiência de G6PD, a maior segurança para o paciente para definição do melhor tratamento para malária, a redução de situações que desencadeiam hemólise e do tempo de testagem da



quantificação da enzima. Resultados falsos negativos durante hemólise aguda, na aplicação do teste de G6PD, foi o ponto negativo relatado. Os membros presentes declararam não terem conflito de interesse com a matéria. Após a apresentação do técnico, os membros do Plenário concluíram que não foram adicionadas na consulta pública referências e relatos que alterassem a recomendação preliminar. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, a recomendação da tafenoquina para o tratamento, ou cura radical, de malária causada pelo *Plasmodium vivax* em pacientes com 16 anos de idade ou mais e atividade enzimática de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) maior que 70%, confirmada por meio de teste rápido quantitativo de G6PD. A recomendação para incorporação do medicamento está condicionada à apresentação de dados de mundo real ao final do estudo de 12 meses. Cabe informar que não foram adicionadas à consulta pública referências que alterassem a análise da evidência apresentada no relatório preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 591/2021.

### **Elaboração do Protocolo de Uso do Distrator Osteogênico Mandibular (DOM)**

**Solicitação:** Elaboração

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS).

**Recomendação inicial:** Os membros presentes na 93ª reunião do Plenário da Conitec, realizada nos dias 08 e 09 de dezembro de 2020, deliberaram, por unanimidade, por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação do Protocolo de Uso do Distrator Osteogênico Mandibular.

**Consulta Pública (CP) nº 72/2020:** Disponibilizada no período de 05/01/2021 a 25/01/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 72/2020:** Feita por técnico do Grupo Elaborador (GE) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

**ATA:** O documento foi apresentado por especialista do Grupo Elaborador (GE). Foram recebidas oitenta e oito (88) contribuições, sendo 87 (98,9%) de pessoa física, de



profissional da saúde – 45 (51,7%), de especialista no tema do protocolo – 25 (28,7%), de familiar, amigo ou cuidador de paciente – 09 (10,3 %), de pacientes – 05 (5,8%) e de interessados no tema – 03 (3,5%). Entre as contribuições de pessoa física, a maioria era de brancos, do sexo masculino, residentes nas regiões sudeste e sul do País e com idade superior a 40 anos. Das 88 opiniões fornecidas, 72 (82%) avaliaram com muito boa a recomendação preliminar da CONITEC, 15 (17%) avaliaram como boa e uma (1%), como muito ruim.

**Recomendação:** Os membros presentes na 95ª reunião do Plenário da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do Protocolo de Uso do Distrator Osteogênico Mandibular. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 592/2021.

#### **Exame de dosagem de anticorpo anti-receptor de acetilcolina para diagnóstico da Miastenia Gravis.**

**Tecnologia:** Dosagem de anticorpo anti-receptor de acetilcolina.

**Indicação:** Miastenia gravis.

**Origem da Demanda:** Incorporação.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde.

**Recomendação preliminar da Conitec:** A Conitec, em sua 93ª reunião ordinária, realizada no dia 08 de dezembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do exame de dosagem de anticorpos anti-acetilcolina para diagnóstico da Miastenia Gravis no Sistema Único de Saúde. Considerou-se, entre outros fatores, que o exame de avaliação de anticorpos anti-AChR possui uma maior sensibilidade diagnóstica em comparação ao exame eletroneuromiográfico, além disso que eletroneuromiografia é um exame demorado e requer um treinamento específico para sua realização. Conseqüentemente, o tratamento precoce da Miastenia Gravis poderia ser comprometido.

**Consulta Pública (CP) nº 68/2020:** Disponibilizada no período de 05/01 a 25/01/2021.



**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 68/2020:** Feita por colaboradora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS/ HAOC).

**ATA:** Foram recebidas nove contribuições, sendo quatro pelo formulário de experiência ou opinião e cinco pelo formulário técnico-científico. Todas elas foram enviadas por pessoa física e nenhuma encaminhou referências bibliográficas ou anexos para avaliação. Três das contribuições técnico-científicas concordaram com a recomendação da Conitec. Além disso, entre as cinco, apenas duas apresentaram comentários, enquanto as demais estavam em branco ou se referiram equivocadamente a outra tecnologia que também estava com sua CP vigente no sítio eletrônico da Conitec. Ambas as contribuições reforçaram os benefícios da tecnologia em análise. Em relação às contribuições sobre experiência ou opinião, todas concordaram com a recomendação preliminar da Conitec. Destas, três fizeram comentários e uma estava equivocada sobre o tema. Também foram ressaltados os benefícios da tecnologia, especialmente quanto à sua importância na assistência ao paciente com Miastenia Gravis. Por fim, a colaboradora do NATS/HAOC pontuou que não foram observadas evidências científicas adicionais relativas ao tema. Isso fez com que o Plenário da Conitec concluísse que não houve contribuições que pudessem alterar a sua recomendação preliminar. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, a recomendação do exame de dosagem de anticorpo antirreceptor de acetilcolina para diagnóstico de Miastenia Gravis. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 593/2021.

**Implante subdérmico de etonogestrel na prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos.**

**Tecnologia:** Implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel.

**Indicação:** Prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos.

**Origem da Demanda:** Incorporação.



**Demandante:** Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Contextualizando, o técnico do DGITIS informou que o tema foi apreciado inicialmente na 92ª Reunião da Conitec e que a deliberação ocorreu na 93ª. A recomendação preliminar foi desfavorável à incorporação do implante subdérmico de etonogestrel para prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos no SUS. Na ocasião, considerou-se que as evidências eram favoráveis ao contraceptivo, mas que a ampla população proposta pelo demandante, com o consequente impacto orçamentário estimado, dificultaria a incorporação do implante subdérmico de etonogestrel no SUS.

**Consulta Pública (CP) nº 01/2021:** Disponibilizada no período de 12/01/2021 a 01/02/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 01/2021:** Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**ATA:** Foram recebidas 191 (cento e noventa e uma contribuições), sendo 119 (cento e dezenove) pelo formulário de experiência ou opinião e 72 (setenta e duas) pelo formulário técnico-científico. Destas, 04 (quatro) concordaram, sendo duas com comentários, onde um dos participantes versou que considerar uma população em vulnerabilidade era discriminatório e que essas mulheres precisavam de outras necessidades para além do implante hormonal. Foram 04 (quatro) participações que não concordava e não discordava, sendo 03 (três) com comentários. Já entre aqueles que discordavam, 64 (sessenta e quatro) no total, 58 (cinquenta e oito) com comentários, a ideia central tratava da eficácia e da segurança do implante de etonogestrel, no que tange a praticidade do método e da adesão, da gravidez não planejada e do impacto financeiro que gera ao SUS, da possibilidade de se disponibilizar o implante para uma população mais vulnerável, da necessidade de se ampliar os contraceptivos disponíveis no SUS e da relação entre planejamento familiar e saúde pública, principalmente no que se refere a custos. Com relação à participação do demandante, foi reforçado sobre eficácia, taxa de continuação e de satisfação do





método; que pacientes com hanseníase precisavam de método mais seguro, assim como indivíduos com HIV e em uso de dolutegravir, pois o implante de etonogestrel poderia apresentar interação com outros antirretrovirais, e usuárias de drogas. Para o demandante, o uso deste método em mulheres em vulnerabilidade poderia significar maior eficiência no gasto público. Lembrou que o implante está sendo proposto como método complementar aos que já existem no SUS e que o DIU de cobre possui muitas barreiras, principalmente quanto às necessidades de marcação de consulta e realização de exames para a sua inserção, que geralmente são aplicados por ginecologistas e obstetra, especialidades que nem sempre é fácil de se conseguir consulta, que nem todas as UBS possuem ou inserem este contraceptivo e que a sua distribuição também não ocorre continuamente e de forma homogênea em todo o País. Em sua nova proposta de avaliação econômica (AE), considerando alguns pontos na análise crítica do dossiê, o implante continuou a ser dominante diante de todos os contraceptivos disponíveis no SUS, com exceção do DIU de cobre. Para este, houve uma razão de custo-efetividade incremental de aproximadamente R\$ 6.300,00 (seis mil e trezentos reais) a R\$ 7.900,00 (sete mil e novecentos reais por gravidez evitada, valores que, ao seu juízo, sofreram poucos impactos diante dos novos parâmetros. Neste momento, foi lembrado que o demandante continuou mantendo cerca de 0,5% de uso do implante em sua AE, subestimando o potencial da intervenção, e que não seria recomendável imputar os custos de uma gravidez não planejada ao SUS. Seguindo com a participação do demandante, eles propuseram o implante para uma população vulnerável, que poderia gerar uma economia de aproximadamente R\$ 18.800.000,00 (dezoito milhões e oitocentos mil reais) ao final de cinco anos para o SUS, considerando o custo em 100% de gravidez não planejada, e de um incremento aproximado de R\$ 2.000.000,00 (dois milhões de reais) ao final de cinco anos, considerando o custo em 30% de gravidez não planejada. Neste momento, foi informado que desconsiderando os custos da gravidez não planejada este incremento poderia chegar a cerca de R\$ 11.000.000,00 (onze milhões de reais) ao final de cinco anos. Além disso, foi lembrado que o demandante continuou mantendo um percentual de 0,5 no cenário base de impacto orçamentário (IO), que não é recomendável, pois o Ministério da Saúde não compra este método, e que, nos novos cenários, o *market*



*share* continuou baixo durante os cinco anos, subestimando o potencial deste contraceptivo, principalmente quando se considera este método disponível no SUS. Foi apresentado também o cenário considerando a população de 356.381 (trezentos e cinquenta e seis mil e trezentos e oitenta e uma) mulheres em vulnerabilidade delineada pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e pela Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), que chegaria a um incremento de aproximadamente R\$ 17.000.000,00 (dezessete milhões de reais), de acordo com a planilha do demandante, onde sempre se trabalhou com uma coorte fechada, e sem custo de gravidez não planejada, e de aproximadamente R\$ 80.000.000,00 (oitenta milhões de reais), considerando os pontos descritos anteriormente e trabalhando com uma coorte aberta, ao final de cinco anos. Neste momento, foi enfatizado que a população proposta pelo demandante na CP representava cerca de 10% daquela população em vulnerabilidade proposta no dossiê e que a população proposta pela SVS e pela SAPS era cerca de duas vezes e meia a população proposta pelo demandante na CP, caracterizando uma incerteza quanto a este quantitativo. Seguindo, no formulário de experiência ou opinião, 16 (dezesseis) participações concordaram com a recomendação preliminar, 12 (doze) com comentários. Foram 06 (seis) que não concordaram e não discordaram, sendo 03 (três) com comentários, e 97 (noventa e sete) que discordaram, sendo 79 (setenta e nove) com comentários. A ideia central destas participações discordantes foi similar àquelas do formulário técnico-científico, e dentre os pontos positivos do implante foram acrescentadas questões como a amenorreia, quando desejada, menor efeito tromboembólico e redução da mortalidade materna entre a população vulnerável. Dentre os pontos negativos foram acrescentadas questões como a necessidade de incisão para retirada, a ausência de acompanhamento tende a causar o desejo de retirada precoce do método e a sua indisponibilidade no SUS. Na sequência, o Plenário discutiu questões como: (i) a eficácia e a segurança do implante de etonogestrel e do DIU de cobre; (ii) a diversidade de métodos contraceptivos disponíveis no SUS; (iii) a percepção por parte de alguns gestores municipais do SUS que não há demanda deste método; (iv) a incorporação para um segmento específico da população poderia levar ao desejo de ampliação na disponibilidade deste método no futuro; (v) as incertezas quanto ao número de mulheres em vulnerabilidade e das



premissas utilizadas nos modelos de AE e IO; (vi) a dificuldade de se controlar e monitorar a distribuição e o uso do implante de etonogestrel no SUS; (vii) o desafio de se conseguir a fidelização e a adesão da população vulnerável, principalmente aquelas em situação de rua, a qualquer tratamento ou acompanhamento; (viii) a ausência de estudos que avaliem a efetividade deste método na população em vulnerabilidade na demanda; (ix) o desejo e a necessidade de se prover proteção social às mulheres em vulnerabilidade e (x) a incorporação do implante de etonogestrel não resolve a ausência de acolhimento e de assistência social, humanitária e médica a este segmento da população em vulnerabilidade. Após, a matéria foi colocada em votação. Os votos favoráveis em recomendar a incorporação, conforme segmento proposto pela SAPS e SVS, foram: Vania Cristina Canuto Santos (SCTIE); Nelson Augusto Mussolini (CNS); Antônio Rodrigues Braga Neto (SAPS); Marcelo Yoshito Wada (SVS); Aline Monte de Mesquita (ANS) e Vinícius Nunes Azevedo (SGTES). Os votos desfavoráveis em recomendar a incorporação foram: Heber Dobis Bernarde (CONASS); Maria Cristina Sette de Lima (CONASEMS); Eduardo David Gomes de Sousa (SAES) e Aníbal Gil Lopes (CFM).

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por maioria simples, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, recomendar a incorporação, condicionada à criação de programa específico, do implante subdérmico de etonogestrel na prevenção da gravidez não planejada por mulheres em idade fértil: em situação de rua; com HIV/AIDS e em uso de dolutegravir; em uso de talidomida; privadas de liberdade; trabalhadoras do sexo; e em tratamento de tuberculose, usando aminoglicosídeos. Considerou-se que as evidências são favoráveis ao implante de etonogestrel e que o segmento da população delimitada pela SVS e pela SAPS seria a que mais se beneficiaria do implante subdérmico de etonogestrel. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 594/2021.

**Tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade.**

**Tecnologia:** Tafamidis meglumina.



**Indicação:** Pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (CM-TTR), selvagem ou hereditária, acima de 60 anos de idade.

**Origem da Demanda:** Incorporação.

**Demandante:** Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros da Conitec, presentes à 93ª reunião ordinária, realizada no dia 09 de dezembro de 2020, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do tafamidis meglumina para tratamento para tratamento de cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina do tipo selvagem ou hereditária, classes NYHA II e III, em pacientes acima de 60 anos de idade. Os membros concordaram que, embora a demanda envolva proposta de tratamento para uma condição clínica rara, o preço proposto para incorporação da tecnologia apresentado pelo demandante é muito elevado e não é justificado pelas evidências científicas apresentadas, pouco consistentes, pois, ainda que a evidência tenha sido avaliada de boa qualidade, baixo risco de viés e alta certeza de evidência para o desfecho primário clinicamente relevante, possui limitação amostral e imprecisões significativas a ser consideradas para recomendar uma decisão.

**Consulta Pública (CP) nº 70/2020:** Disponibilizada no período de 05/01/2021 a 25/01/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 70/2021:** Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde e representantes da empresa demandante.

**ATA:** Representantes da Wyeth, empresa demandante do processo de incorporação em análise, fizeram breve apresentação da justificativa da proposta de análise do tafamidis meglumina para CM-TTR, selvagem ou hereditária, em pacientes acima de 60 anos. Os estudos pivotais incluídos no dossiê analisado por esta Comissão foram apresentados por desfecho clínico, bem como proposta de desconto previamente analisada e apresentada ao plenário na apreciação do tema, na qual a farmacêutica oferece desconto de uma cápsula de 20 mg de tafamidis meglumina, por paciente ao dia, considerando a administração diária total de 80 mg do medicamento, cujo valor da cápsula seria de R\$ 547,89 e, por dia, uma somatória de R\$ 1.643,67. Não foram



apresentadas informações adicionais ao dossiê analisado. Em seguida, fez-se a apresentação das contribuições recebidas à Consulta Pública (CP) da matéria. Um técnico do DGITIS apresentou brevemente a tecnologia em avaliação, sua indicação, resumo executivo da avaliação econômica e análise de impacto orçamentário, bem como a recomendação preliminar da Conitec, não favorável à incorporação de tafamidis no SUS. Durante a consulta pública do tema, foram recebidas 361 contribuições, sendo 58 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 303 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais da saúde ou pessoas interessadas no tema. Majoritariamente, as contribuições analisadas foram contra a recomendação preliminar da Conitec, com argumentações que destacaram principalmente os benefícios clínicos que o medicamento oferece com base em evidências já apresentadas na discussão inicial do tema. As contribuições reiteraram, principalmente, o fato de que tafamidis meglumina se trata da única opção terapêutica disponível para CM-TTR. O fabricante da tecnologia e demandante do processo de incorporação descrito aqui, enviou um extenso documento técnico, contendo argumentações referentes à análise clínica apresentada na apreciação inicial do tema, pelo plenário da Conitec, além de contribuições acerca do Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) e das Recomendações de outras agências de ATS, do relatório inicial e das objeções acerca das evidências clínicas, avaliação econômica e impacto orçamentário. Coube ao DGITIS, Secretaria Executiva da Conitec, retificar a seção de MHT, no que diz respeito ao registro do medicamento patisirana, pois houve um equívoco ao mencionar que tal tecnologia já possuía registro nas agências reguladoras Anvisa, FDA e EMA para a indicação objeto do Relatório de Recomendação. Sobre as evidências científicas, avaliação econômica e impacto orçamentário não foram adicionadas à CP referências que alterassem a análise das evidências apresentadas no Relatório. Além disso, nos formulários de experiência e opinião foram anexados estudos que, após análise, foram excluídos por não responder à pergunta de pesquisa desta análise. Não foram adicionadas à CP referências que pudessem modificar a decisão preliminar da Conitec. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.



**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, a recomendar a não incorporação, no SUS, do tafamidis meglumina para tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 595/2021.

**Alfa- $\alpha$ -glicosidase, terapia de reposição enzimática, para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Pompe de Início Tardio (DPIT).**

**Tecnologia:** Alfa- $\alpha$ -glicosidase.

**Indicação:** Terapia de reposição enzimática para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado da doença de Pompe de início tardio.

**Demandante:** Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

**Origem da demanda:** Ampliação de uso.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**ATA:** Inicialmente, contextualizaram-se os pontos levantados na 94ª reunião da Conitec, durante a apreciação inicial do tema em pauta. Após comunicação com a empresa, com a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), as informações adicionais foram apresentadas. De acordo com este levantamento, os dados de judicialização apresentados no dossiê do demandante de R\$ 90 milhões no primeiro ano de incorporação foram semelhantes aos dados de comercialização apresentado pela CMED. Os dados obtidos com o Ministério da Saúde mostraram que em 2019 foram adquiridos uma quantidade de medicamentos para cobrir a judicialização no valor de cerca de R\$ 38 milhões. Posteriormente o representante do CONASS apresentou os dados coletados junto às Secretarias de Saúde Estaduais. Das secretarias consultadas, as 27 responderam e, destas, 10 alegaram não ter nenhuma demanda deste medicamento. Doze secretarias apresentaram no total de 63 pacientes atendidos por judicialização, sendo o medicamento adquirido em média por R\$ 1.450 com um total de gastos de aproximadamente R\$ 38,5 milhões. Em média se teria um gasto atual com a medicação de cerca de R\$ 80 milhões. Posteriormente, a técnica do





DGITIS fez uma recapitulação dos dados de eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário apresentados na 94ª reunião. Os membros presentes discutiram sobre os benefícios do medicamento, principalmente na mortalidade, que apesar dos estudos mostrarem benefícios, estes possuem limitações metodológicas e, para este desfecho os dados mostraram que pode haver uma imprecisão no resultado. A qualidade da evidência também foi discutida por ser considerada baixa. Diante do exposto, a Conitec entendeu que, apesar dos benefícios, há grande fragilidade nas evidências e um custo alto de tratamento. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável incorporação do da alfa-*glucosidase*, terapia de reposição enzimática, para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT). Os membros da Conitec entenderam que, apesar dos benefícios do tratamento, há grande fragilidade nas evidências e um custo alto de tratamento.

#### **Membros do Plenário – 4 de março de 2021**

**Presentes:** SCTIE, SGTES, SAES, SVS, SAPS, CFM, CNS, CONASS, CONASEMS e ANS.

**Ausentes:** Anvisa, SESAI e SE.

#### **Implante percutâneo de válvula aórtica (TAVI) para tratamento da estenose aórtica grave em pacientes inoperáveis.**

**Tecnologia:** Implante percutâneo transfemoral de válvula aórtica (TAVI).

**Indicação:** Estenose aórtica grave em pacientes considerados inoperáveis.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE/MS.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC).

**ATA:** Foi apresentado que a estenose aórtica se refere à degeneração da válvula aórtica, com calcificação dos folhetos e dificuldade na abertura da válvula. Sua



prevalência é maior em idosos e está associada aos sintomas: fadiga, dispneia, angina e síncope. Está associada a um aumento no risco cardiovascular, com mortalidade de 50% em dois anos após o início dos sintomas. Cerca de 30% dos pacientes são considerados inoperáveis devido à presença de comorbidades nessa faixa etária e permanecem em tratamento clínico. O TAVI apresenta-se como uma opção à cirurgia para os pacientes inoperáveis, com várias opções de válvulas disponíveis no mercado. Enfatizou-se que a análise foi conduzida especificamente para o TAVI transfemoral, com acesso pela artéria femoral, substituindo a válvula nativa. A análise da evidência clínica identificou sete estudos, sendo um ensaio clínico randomizado pivotal (estudo PARTNER B) e seus acompanhamentos por dois, três e cinco anos, e três outros estudos observacionais. Todos os estudos demonstram, em suma, que o TAVI proporciona redução da mortalidade (redução absoluta de 23%) e de hospitalizações (redução absoluta de 30%), com melhora do perfil sintomático, comparado ao tratamento clínico padrão, indicando benefícios em sobrevida e em qualidade de vida. Para a avaliação econômica, foi elaborado modelo de Markov, com ciclos mensais e horizonte temporal de cinco anos, de acordo com o tempo de acompanhamento do estudo PARTNER B. Foram considerados apenas os custos diretos na perspectiva do SUS, com taxa de desconto de 5%. Ressaltou-se que o custo do TAVI incluído no modelo, de R\$ 110.980,00, é composto de 25% de custos do procedimento e 75% de custos com o dispositivo. Os resultados da avaliação econômica indicaram uma efetividade incremental de 0,6 QALY e custo incremental de R\$ 113.376,78 mil, indicando uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 189.920,69. Apontou-se que o curto horizonte temporal e a inclusão de pacientes com idade muito avançada podem ter contribuído para a baixa efetividade incremental observada. A análise de sensibilidade determinística univariada indicou que o parâmetro com maior impacto nos resultados da avaliação econômica é o custo da prótese. Análise de sensibilidade probabilística apontou que todas as 1.000 simulações apresentaram RCEI superior a um limiar correspondente a três PIB per capita (R\$ 95.500/QALY). Análise de limiar de preço identificou que o limiar de três PIB per capita seria atingido, se o custo do dispositivo fosse de até R\$ 29.047,69. A análise de impacto orçamentário adotou o método epidemiológico para estimar a população-alvo e identificou que cerca de



11.957 pacientes elegíveis para o TAVI corresponderia à demanda reprimida pelo procedimento, com incremento de cerca de 1.657 pacientes novos ao ano. Foi desenvolvido um modelo dinâmico de restrição de recursos, uma vez que depende da capacidade instalada no SUS para a realização do procedimento. Painel de especialistas estimou que haveria cerca de 20 centros especializados capazes de realizar o procedimento, os quais poderiam conduzir um procedimento por semana, totalizando 80 procedimentos por mês. O resultado da análise indicou que o custo incremental médio anual da incorporação do TAVI seria de R\$ 93.437.333,09, com R\$ 467.186.665,40 acumulados em cinco anos. O impacto orçamentário apresenta aumento proporcional ao aumento da capacidade instalada para a realização do procedimento. Em relação à experiência internacional, observou-se que as principais agências internacionais recomendam o TAVI (Bélgica, Canadá, Inglaterra e Nova Zelândia). Apontou-se que o tema já havia sido discutido na Conitec em 2014, com parecer desfavorável. Para a análise atual, observou-se que mais evidências estavam disponíveis e com melhores desfechos em segurança, embora com preço da prótese ainda elevado. O Monitoramento do Horizonte Tecnológico para pacientes com estenose aórtica grave foi apresentado por técnica do DGITIS, e identificou-se o registro na Anvisa de dois novos dispositivos, com vigência até 2030. Não foram encontrados ensaios clínicos em andamento diferentes dos analisados nas evidências clínicas. Na sua perspectiva, um paciente relatou que, em 2020, aos 72 anos de idade, após agravamento de sintomas respiratórios, foi internado para a realização do procedimento de implante da válvula em hospital do SUS. Após o procedimento, o paciente relata que não houve intercorrências e os sintomas anteriores foram cessados. O paciente não soube informar sobre qual válvula foi implantada o TAVI. Após questionado por membros do Plenário, o paciente esclareceu que os sintomas respiratórios prévios à realização do procedimento representavam grande impacto na execução de atividades da vida diária, como caminhar e se deitar, e qualidade de vida. A discussão do Plenário iniciou-se com a indicação de que o benefício clínico observado com a válvula é bastante expressivo, restando como ponto de discussão as questões de custos. Discutiram-se os resultados da avaliação econômica e a evidência científica usada como base em seu cálculo, pois pareceu ter subestimado o benefício



da tecnologia. Os técnicos apontaram a alta taxa de mortalidade inerente à estenose aórtica, a baixa expectativa de vida para a faixa etária incluída no modelo e o desconto da perda de qualidade de vida devido às comorbidades também presentes foram os responsáveis pelo ganho tão baixo em QALY. Informou-se que não foi feita estimativa considerando o desfecho em anos de vida salvos. Discutiu-se ainda se a população de pacientes inoperáveis seria a mais indicada para a intervenção, já que, quanto menor a carga de doença e maior expectativa de vida, maiores seriam os benefícios. A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) informou que o TAVI foi incluído na última atualização do rol de procedimentos e eventos em saúde para pacientes inoperáveis e de alto risco cirúrgico. Discutiu-se que a capacidade instalada para a realização do procedimento e, por consequência, a estimativa de impacto orçamentário pode estar subestimada. Assim, concluiu-se que o resultado da análise de custo-efetividade para a população de pacientes inoperáveis com baixa expectativa de vida e baixa qualidade de vida foi desfavorável e o impacto orçamentário está muito elevado. Todos os membros do Plenário declararam ausência de conflitos de interesses com a matéria.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável a incorporação no SUS do implante percutâneo de válvula aórtica (TAVI) para tratamento da estenose aórtica grave em pacientes inoperáveis.

### **Dimesilato de lisdexanfetamina para tratamento de pacientes adultos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade.**

**Tecnologia:** Dimesilato de lisdexanfetamina.

**Indicação:** Adultos com transtorno do déficit de atenção/ hiperatividade (TDAH).

**Demandante:** TAKEDA S.A.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC) e representante da empresa demandante.

**ATA:** O gerente médico da Takeda iniciou a apresentação da história natural da doença, o impacto na vida dos pacientes, manejo do TDAH com e sem tratamento



medicamentoso. Conforme o relato da empresa, a tecnologia avaliada é recomendada como 1ª linha de tratamento de adultos no mundo. Descreveram as eficácia e segurança do medicamento em estudos que avaliaram os desfechos por meio de escalas específicas e globais. Na sequência, foi apresentada a análise econômica realizada, análise de custo-efetividade e a análise de impacto orçamentário. Após a apresentação, houve questionamento dos membros do Plenário sobre experiência de tolerância dos pacientes, adesão e grau de dependência por ser um derivado da anfetamina. Conforme o demandante, por ser o medicamento em questão uma pró-droga da anfetamina, há baixo risco de dependência e tolerabilidade. Foi proposto pela indústria um desconto de 5%. Posteriormente, a colaboradora do INC apresentou os dados de evidências científicas descritos no dossiê do demandante e relatou o acréscimo de mais estudos encontrados em uma nova busca realizada na literatura. Foram destacadas as limitações de evidências devido a avaliação por diferentes escalas nos estudos, número baixo de participantes e pouco tempo de acompanhamento, em média cinco semanas. Foram apresentados a análise econômica do dossiê, os estudos de custo-utilidade e impacto orçamentário de forma mais conservadora que os apresentados no dossiê. Como conclusão, foi destacado que o medicamento é mais eficaz que placebo em curto prazo, com impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 7,67 bilhões. O Plenário questionou sobre o tempo dos estudos e comparadores avaliados. Esclareceu-se que apenas a tecnologia foi comparada com placebo, pois atualmente não existe nenhum medicamento para adultos com TDAH disponível no SUS. Discutiu-se também sobre eventos adversos, tipo de tolerância descrita nos estudos e a disponibilidade da medida de adesão. O técnico do DGITIS afirmou, de acordo com os estudos incluídos, que a tolerância foi farmacologicamente testada por titulação de doses nos pacientes. Em relação aos eventos adversos descritos se referiram à ansiedade e sudorese. A adesão apresentada foi de 80% com o medicamento e de 90% com o placebo (terapia cognitiva comportamental). O Plenário concluiu que, devido à certeza de evidência baixa pelas limitações dos estudos, o custo elevado do medicamento associado a um alto impacto orçamentário não há evidências que favoreçam a incorporação nesse momento. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável recomendar a incorporação do Dimesilato de Lisdexanfetamina para tratamento de adultos com TDAH no Sistema Único de Saúde.

**Metilfenidato e lisdexanfetamina para indivíduos com transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH).**

**Tecnologia:** Cloridrato de metilfenidato e lisdexanfetamina.

**Indicação:** Tratamento de pacientes pediátricos, de 6 a 17 anos completos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH).

**Origem da Demanda:** Incorporação.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em saúde (SCTIE/MS).

**Recomendação preliminar da Conitec:** A Conitec, em sua 93ª reunião ordinária, realizada no dia 09 de dezembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da lisdexanfetamina e metilfenidato para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade em crianças e adolescentes entre 6-17 anos. Considerou-se, entre outros fatores, que as evidências que sustentam a eficácia e a segurança para Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade são frágeis dada sua baixa/muito baixa qualidade, bem como o elevado aporte de recursos financeiros apontados na AIO.

**Consulta Pública (CP) nº 69/2020:** Disponibilizada no período de 05/01/2021 a 25/01/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 69/2020:** Feita por representante do Grupo Elaborador dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

**ATA:** Foram recebidas 1.202 contribuições, sendo 89 técnico-científicas e 1.113 de experiência ou opinião. Em sua maioria, 75 das 89, as contribuições técnico-científicas discordam com o recomendado inicialmente pela Conitec, sendo 7 favoráveis e 7 não



discordam nem concordam. Já as contribuições de experiência e opinião foram todas realizadas por pessoas físicas, sendo a não concordância com a recomendação preliminar da Conitec predominante entre elas. Foi destacado pelo Plenário que a recomendação preliminar não favorável à incorporação se baseou na baixa qualidade das evidências científicas de eficácia e segurança apresentadas, bem como na magnitude elevada do impacto orçamentário estimado. Dito isso, e não havendo nenhuma contribuição que discorresse sobre esses pontos-base, o Plenário decide por manter a decisão proferida anteriormente. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, a não incorporação do cloridrato de metilfenidato e lisdexanfetamina para tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes entre 6-17 anos. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 596/2021.

**Dicloridrato de sapropterina para tratamento de pacientes com fenilcetonúria a partir de cinco anos.**

**Tecnologia:** Dicloridrato de Sapropterina.

**Indicação:** Tratamento da fenilcetonúria em pacientes acima de 5 anos de idade.

**Demandante:** BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por representante técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**ATA:** O técnico iniciou a apresentação relatando que se tratava de uma demanda de ampliação do uso de uma tecnologia já analisada pela Conitec (Relatório de Recomendação nº 402/2018). Posteriormente, foi feita uma breve explanação sobre a doença, a tecnologia, o preço proposto para ampliação de uso e os resultados das buscas por evidências realizadas pelo demandante e pela Secretaria-Executiva da Conitec. As evidências recuperadas sugeriram, de maneira geral, que há eficácia para desfecho intermediário e grande incerteza sobre os benefícios clínicos e também



foi mostrada a segurança da tecnologia com perfil aceitável. Foram apresentados os dados da avaliação econômica realizada pelo demandante, na qual foi evidenciada a inconsistência dos dados utilizados em relação ao que foi escrito e ao que foi utilizado no modelo. Apontou-se também a dose utilizada no modelo e principalmente no impacto orçamentário, de 15 mg/kg/dia, a qual difere da apresentada nos estudos e que pode alterar de forma significativa a avaliação econômica e, principalmente, o impacto orçamentário. Em seguida foram apresentados os resultados da estimativa de impacto orçamentário conduzida pelo demandante, e cenários alternativos realizados pelo técnico revelam incerteza do impacto para o SUS, de R\$ 10.919.523,81 a R\$ 40.336.227,89 no primeiro ano e de R\$ 139.073.413,41 a R\$ 321.171.603,02 ao longo de cinco anos. Após a apresentação do técnico, foi ouvida uma representante da sociedade, que relatou a experiência de pacientes com fenilcetonúria e quão difícil é o uso do suplemento alimentar e a socialização deste paciente. Também foi discutido o quanto a tecnologia poderia influenciar nestas questões, efetivamente, já que a doença bem controlada não parece alterar parte das dificuldades enfrentadas pelo paciente, dado este que não pode ser analisado pelas evidências atuais. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação do dicloridrato de sapropterina como ampliação do uso para o tratamento da fenilcetonúria no SUS. Os membros da Conitec consideraram que, apesar das evidências serem de alta qualidade, os estudos são pequenos e com ênfase em desfecho intermediário. Além disso, o modelo econômico apresentou grande incerteza nos dados utilizados e a dose de 15 mg/kg/dia. Dessa forma, os membros da comissão gostariam de ouvir a opinião de um especialista e identificar a entender a origem dos dados indicados como inconsistentes no relatório técnico-científico.

**Tiotrópio para tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 anos ou mais).**

**Tecnologia:** Tiotrópio.



**Indicação:** Tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 anos ou mais).

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por representante do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC).

**ATA:** Iniciou-se pela breve explanação sobre a asma e relato dos tratamentos atualmente disponíveis no SUS. Estes incluem: LABA- beta 2 de longa duração (long-acting beta agonist); SABA- beta 2 de curta duração e corticosteroides orais e inalatórios. Na sequência, foram apresentadas as evidências sobre a tecnologia em análise, o tiotrópio. A literatura disponível mostrou não haver diferença significativa entre os desfechos de eficácia e segurança com grupos tratados com e sem adição de tiotrópio. A análise de custo-minimização indicou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) média por indivíduo, em um ano, de R\$ 2.566,80. Por sua vez, para o período de cinco anos, o impacto incremental foi de R\$ 981.009.093,38 a uma taxa de difusão de 30% a 50%; e de R\$ 1.715.357.742,83 com difusão de 60% a 80%. Finalizada essa apresentação, o monitoramento do horizonte tecnológico foi descrito por técnico do DGITIS. Relatou-se que já existem outros bloqueadores de longa duração de receptores muscarínicos, como o glicopirrônio e o umeclidínio, licenciados no Brasil para o tratamento da DPOC. Por sua vez, outras classes de medicamentos como inibidores de receptores de IL5 e inibidores de IgE, imunobiológicos, são reservados para asmáticos graves, com formas refratárias. A seguir, foi apresentada a perspectiva do paciente quanto ao uso e benefício da tecnologia em análise. Durante a discussão de todo conteúdo exposto, os membros do Plenário concordaram que as evidências oriundas dos ensaios clínicos e revisões sistemáticas não mostram diferença na adição do uso do tiotrópio e, além disso, de acordo com as análises apresentadas, o impacto orçamentário com sua incorporação é muito alto. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à



incorporação do tiotrópio para tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 anos ou mais).

**Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais.**

**Tecnologia:** Benralizumabe e mepolizumabe.

**Indicação:** Tratamento de asma eosinofílica grave em pacientes adultos.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE).

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS/ HAOC).

**ATA:** Inicialmente, foi informado que a demanda é proveniente da atualização do PCDT de asma, uma doença heterogênea, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, podendo ser eosinofílica pulmonar, com papel importante da interleucina-5 (IL-5). Tanto benralizumabe quanto mepolizumabe são indicados como tratamento adjuvante de manutenção para asma grave com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos. Contudo, este último também pode ser de uso pediátrico. O primeiro possui um registro de patente até 2034, enquanto o segundo até 2025. Para pergunta de pesquisa, foi considerado o comparador corticoide inalador (CI) mais beta-adrenérgico de longa ação (LABA); os desfechos: exacerbações, controle dos sintomas, medido pelo escore de escalas próprias para a condição; qualidade de vida; hospitalizações; função pulmonar; redução de corticoide oral (CO) e eventos adversos. Os tipos de estudos foram revisões sistemática (RS), com ou sem meta-análises, e ensaios clínicos randomizados (ECR). Já a intervenção foi benralizumabe ou mepolizumabe como adjuvantes ao tratamento de CI + LABA. Ao final, foram incluídos 02 (duas) RS para benralizumabe, 01 (uma) RS para mepolizumabe e 06 (seis) ECR, de fase II ou III, comparados com placebo, em dose distintas, inclusive daquelas prevista em bula, para cada medicamento. Os resultados mais significativos foram para os desfechos exacerbações e hospitalizações ou internações, para ambos os medicamentos, frente ao placebo. No geral, os demais desfechos demonstraram resultados controversos ou

sem significância estatística, e ambos os medicamentos se mostraram seguros. Não foram localizados estudos que comparassem os anti-IL-5 entre si. A maioria dos ECR apresentou um baixo risco de viés, enquanto uma RS apresentou moderado risco e a outra baixo risco. A qualidade da evidência foi avaliada como alta para a maioria dos desfechos, inclusive para exacerbações, enquanto para hospitalizações foi moderada, para ambas as tecnologias. Na avaliação econômica (AE), considerando custos diretos e os comparadores CI + LABA, o mepolizumabe resultaria em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de aproximadamente R\$ 18 mil e o benralizumabe uma RCEI de aproximadamente R\$ 83 mil para cada exacerbação evitada. Nas análises de sensibilidade probabilística, o custo com as intervenções foi o parâmetro mais impactante, de forma muito significativa. Já no impacto orçamentário (IO), considerando a população por demanda aferida, com base no uso de formoterol + budesonida pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no SUS, e com percentual de 40% de pacientes com asma eosinofílica grave, os valores incrementais variaram de R\$ 1,7 bilhão a R\$ 8,6 bilhões ao final de cinco anos. Estes valores sofreram influência do percentual de disseminação de cada tecnologia, de forma concomitante ou não, em 04 (quatro) cenários estimados. A NICE e a CADTH recomendaram o uso destes medicamentos para pacientes com asma alérgica grave, mas mediante critérios de elegibilidade bem estrito para os pacientes. A NICE afirma que o benralizumabe é custo-efetivo frente ao mepolizumabe e o CADTH que a eficácia destes fármacos é inferior à apresentada pelo fabricante, além de apresentarem custos elevados. No monitoramento do horizonte tecnológico, foram identificados o masitinibe e o tezepelumabe, ambos sem registro na ANVISA para asma eosinofílica grave. Na perspectiva do paciente, a depoente informou não ser vinculada a associação, mas a sua empresa presta serviços indiretos à indústria farmacêutica. Ela iniciou a utilização do benralizumabe por meio de um programa indicado pelo médico. Após internações recorrentes, uso contínuo de CI e CO, pouco controle da doença, crises frequentes, pouca produtividade laboral e depressão, ela, atualmente, se sente bem melhor, praticamente não faz uso de CO, se considera independente, pratica esportes e possui o seu próprio consultório, trabalhando como autônoma. Segundo informou, o benralizumabe está sendo disponibilizado por via judicial. Na



sequência, o Plenário discutiu questões como: (i) a incorporação recente destes medicamentos no rol de procedimentos da ANS; (ii) a eficácia destes medicamentos ao longo do tempo e o tempo de acompanhamento dos estudos incluídos; (iii) a existência de evidências favoráveis e de boa qualidade destas tecnologias frente ao placebo contra a exacerbação da asma; (iv) o IO elevado, considerando uma provável incorporação destes medicamentos no SUS e (vi) a possibilidade de utilização destes fármacos na prática clínica sem considerar todas as outras alternativas disponíveis no SUS. Todos os presentes declararam não possuir conflitos de interesse sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação do benralizumabe e do mepolizumabe no tratamento de asma grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais. Consideraram-se as alternativas terapêuticas já disponíveis no SUS para o tratamento dos pacientes e o custo destes medicamentos, refletindo consideravelmente no impacto orçamentário.



I - responsável técnico: Rodrigo Coelho Segalote, cirurgião cardiovascular, CRM 706981 - RJ;
II - membro: Alexandre Rouge Felipe, cardiologista, CRM 667757 - RJ;
III - membro: Diego Sarty Vianna, cirurgião cardiovascular, CRM 855960 - RJ;
IV - membro: Carlos Galhardo Junior, anestesiológico, CRM 588954 - RJ;
V - membro: Diniz Alves de Oliveira, anestesiológico, CRM 326478 - RJ;
VI - membro: Anderson Nassar Guimaraes, cirurgião torácico, CRM 350086 - RJ.

Art. 6º Fica concedida autorização para realizar retirada e transplante de medula óssea autogênica à equipe de saúde a seguir identificada:  
MEDULA ÓSSEA AUTOGÊNICA: 24.01  
RIO DE JANEIRO

Nº do SNT: 1 21 21 RJ 07
I - responsável técnico: Ana Carolina de Azevedo Araujo, hematologista, CRM 779741-RJ;
II - membro: Renata Lyrio Rafael Baptista, hematologista e hemoterapeuta, CRM 759171-RJ;
III - membro: Cristiana Solza, hematologista, CRM 558545-RJ.

Art. 7º Fica concedida renovação de autorização para realizar retirada e transplante de rim e pâncreas conjugado à equipe de saúde a seguir identificada:  
RIM/PÂNCREAS: 24.05  
PARANÁ

Nº do SNT: 1 31 15 PR 04
I - responsável técnico: Nertan Luiz Tefilli, cirurgião geral e do aparelho digestivo, CRM 20297 - PR;
II - membro: Igor Luna Peixoto, cirurgião geral e do aparelho digestivo, CRM 29925 - PR;
III - membro: Paulo Eduardo Dietrich Jaworski, urologista, CRM 23663 - PR;
IV - membro: Murilo Minoru Murata, urologista, CRM 23816 - PR;
V - membro: Carolina Maria Pozzi, nefrologista, CRM 19705 - PR;
VI - membro: Miguel Carlos Riella, nefrologista, CRM 2370 - PR;
VII - membro: Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama, endocrinologista, CRM 3228 - PR;
VIII - membro: Alberto David Fadul Filho, anestesiológico, CRM 26704 - PR.

Art. 8º Fica concedida renovação de autorização para realizar retirada e transplante de pâncreas à equipe de saúde a seguir identificada:  
PÂNCREAS: 24.04  
PARANÁ

Nº do SNT: 1 32 15 PR 06
I - responsável técnico: Nertan Luiz Tefilli, cirurgião geral e do aparelho digestivo, CRM 20297 - PR;
II - membro: Igor Luna Peixoto, cirurgião geral e do aparelho digestivo, CRM 29925 - PR;
III - membro: Paulo Eduardo Dietrich Jaworski, urologista, CRM 23663 - PR;
IV - membro: Murilo Minoru Murata, urologista, CRM 23816 - PR;
V - membro: Carolina Maria Pozzi, nefrologista, CRM 19705 - PR;
VI - membro: Miguel Carlos Riella, nefrologista, CRM 2370 - PR;
VII - membro: Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama, endocrinologista, CRM 3228 - PR;
VIII - membro: Alberto David Fadul Filho, anestesiológico, CRM 26704 - PR.

Art. 9º As autorizações e renovações de autorizações concedidas por meio desta Portaria - para equipes especializadas e estabelecimentos de saúde - terão validade de um ano, em conformidade com o estabelecido nos §§ 4º, 5º, 6º e 7º 8º do art. 11 do Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017.

Art. 10 Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LUIZ OTAVIO FRANCO DUARTE

## SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

### CONSULTA PÚBLICA SCTIE/MS Nº 12 - REABERTURA, DE 18 DE MARÇO DE 2021

Ref.: 71000.047363/2020-17, 0019580405.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe confere o art. 51, do Decreto nº 9.795, de 17 de maio de 2019, resolve reabrir, por 10 (dez) dias, a contar do dia útil subsequente à data desta publicação, a Consulta Pública nº 12, de 19 de fevereiro de 2021, publicada no Diário Oficial da União nº 34, Seção 1, página 92, de 22 de fevereiro de 2021, para manifestação da sociedade civil a respeito da recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, relativa à proposta de incorporação do canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléticos, apresentada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE/MS, e autuada sob o NUP 71000.047363/2020-17. A documentação objeto desta Consulta Pública e o endereço para envio de contribuições estão à disposição dos interessados no endereço eletrônico <http://conitec.gov.br/consultas-publicas>.

A Secretaria-Executiva da CONITEC avaliará as contribuições apresentadas a respeito da matéria.

HÉLIO ANGOTTI NETO

### CONSULTA PÚBLICA SCTIE/MS Nº 19, DE 18 DE MARÇO DE 2021

Ref.: 25000.156519/2020-24, 0019589310.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso dos termos do art. 19, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, consulta para manifestação da sociedade civil a respeito da recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec relativa à proposta de incorporação do dimesilato de lisdexanfetamina para indivíduos adultos com transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, apresentada pela Takeda Pharma Ltda., nos autos do processo de NUP 25000.156519/2020-24. Fica estabelecido o prazo de 20 (vinte) dias, a contar do dia útil subsequente à data de publicação desta Consulta Pública, para que sejam apresentadas as contribuições, devidamente fundamentadas. A documentação objeto desta Consulta Pública e o endereço para envio de contribuições estão à disposição dos interessados no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/consultas-publicas>.

A Secretaria-Executiva da Conitec avaliará as contribuições apresentadas a respeito da matéria.

HÉLIO ANGOTTI NETO

### CONSULTA PÚBLICA SCTIE/MS Nº 20, DE 18 DE MARÇO DE 2021

Ref.: 25000.124570/2020-77, 0019589698.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE torna pública, nos termos do art. 19, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, consulta para manifestação da sociedade civil a respeito da recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, relativa à proposta de incorporação do tenofovir alafenamida para tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B, sem cirrose ou com cirrose compensada, apresentada pela Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS/MS, nos autos do processo de NUP 25000.124570/2020-77. Fica estabelecido o prazo de 20 (vinte) dias, a contar do dia útil subsequente à data de publicação desta Consulta Pública, para que sejam apresentadas as contribuições, devidamente fundamentadas. A documentação objeto desta Consulta Pública e o endereço para envio de contribuições estão à disposição dos interessados no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/consultas-publicas>.

A Secretaria-Executiva da Conitec avaliará as contribuições apresentadas a respeito da matéria.

HÉLIO ANGOTTI NETO

### CONSULTA PÚBLICA SCTIE/MS Nº 21, DE 18 DE MARÇO DE 2021

Ref.: 25000.025593/2021-81, 0019590154.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE torna pública, nos termos do art. 19, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, consulta para manifestação da sociedade civil a respeito da recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, relativa à proposta de incorporação do tiotropio para tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 anos ou mais), apresentada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE/MS, nos autos do processo de NUP 25000.025593/2021-81. Fica estabelecido o prazo de 20 (vinte) dias, a contar do dia útil subsequente à data de publicação desta Consulta Pública, para que sejam apresentadas as contribuições, devidamente fundamentadas. A documentação objeto desta Consulta Pública e o endereço para envio de contribuições estão à disposição dos interessados no endereço eletrônico <http://conitec.gov.br/consultas-publicas>.

A Secretaria-Executiva da CONITEC avaliará as contribuições apresentadas a respeito da matéria.

HÉLIO ANGOTTI NETO

### CONSULTA PÚBLICA SCTIE/MS Nº 22, DE 18 DE MARÇO DE 2021

Ref.: 25000.125070/2020-52, 0019588949.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE torna pública, nos termos do art. 19, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, consulta para manifestação da sociedade civil a respeito da recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, relativa à proposta de incorporação do dicloridrato de sopropterina para o tratamento da fenilcetonúria, apresentada pela Biomarin Brasil Farmacêutica Ltda., nos autos do processo de NUP 25000.125070/2020-52. Fica estabelecido o prazo de 20 (vinte) dias, a contar do dia útil subsequente à data de publicação desta Consulta Pública, para que sejam apresentadas as contribuições, devidamente fundamentadas. A documentação objeto desta Consulta Pública e o endereço para envio de contribuições estão à disposição dos interessados no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/consultas-publicas>.

A Secretaria-Executiva da Conitec avaliará as contribuições apresentadas a respeito da matéria.

HÉLIO ANGOTTI NETO

### PORTARIA SCTIE/MS Nº 9, DE 18 DE MARÇO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar a lisdexanfetamina e metilfenidato para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes entre 6-17 anos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.166668/2020-00, 0019590541.

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

Art. 1º Não incorporar a lisdexanfetamina e metilfenidato para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) em crianças e adolescentes entre 6-17 anos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

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

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

HÉLIO ANGOTTI NETO

### PORTARIA SCTIE/MS Nº 10, DE 18 DE MARÇO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar o tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade.

Ref.: 25000.111476/2020-58, 0019598076.

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

Art. 1º Não incorporar o tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

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

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

HÉLIO ANGOTTI NETO



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

Brasília – DF

2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### ***Elaboração do Relatório***

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

#### ***Elaboração dos Estudos***

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

Márcia Gisele Santos da Costa

Carlos Magliano

Cláudia Vieira Lima

Matheus Piccin Padilla

Marisa Santos

#### ***Monitoramento do Horizonte Tecnológico***

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

#### ***Revisão***

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

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

#### ***Coordenação***

Priscila Gebrim Iouly – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

#### ***Supervisão***

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

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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



O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

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

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

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

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

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

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

## LISTA DE FIGURAS

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

## LISTA DE QUADROS

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





## LISTA DE TABELAS

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

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



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

## 1. APRESENTAÇÃO

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

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** dimesilato de lisdexanfetamina (LDX).

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

**Demandante:** Takeda Pharma Ltda.

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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





## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos neuropsiquiátricos mais comuns e se manifesta ainda na infância podendo persistir na vida adulta em até 60% a 70% dos casos, sendo mais frequente no sexo masculino e tendo como sintomas hiperatividade, impulsividade ou desatenção, que podem se manifestar em diferentes graus de comprometimento e intensidade<sup>1,2</sup>. Esses sintomas afetam as funções cognitivas, acadêmicas, comportamentais, emocionais e sociais do indivíduo. Em adultos, é comum haver o comprometimento de funções executivas e a desregulação emocional é frequente<sup>3</sup>. Exemplos de déficits no funcionamento executivo incluem problemas de organização e planejamento, iniciar tarefas e permanecer focado nessas tarefas e automonitoramento, ou seja, acompanhar o que se está fazendo<sup>4</sup>.

O TDAH pode levar a prejuízos escolares, ao aumento de acidentes de trânsito, ao abuso de substâncias psicoativas e à maior frequência de gravidez na adolescência ou de infecções sexualmente transmissíveis. De forma geral, o indivíduo com TDAH pode apresentar desempenho abaixo do esperado, alcançar escolaridade menor, e apresentar maior probabilidade de desemprego, insucesso profissional, e problemas de relacionamento interpessoal no trabalho<sup>3</sup>. Adultos com TDAH tendem a apresentarem constantes mudanças de emprego<sup>5</sup>. Um estudo dinamarquês avaliou, com um estudo de coorte passivo por meio de registros, as mortes associadas ao TDAH e encontrou que indivíduos com TDAH apresentavam taxa de mortalidade superior à população geral (5,85 *versus* 2,21 por 100.000 habitantes), sendo os acidentes uma das principais causas de óbito<sup>6</sup>.

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

O diagnóstico é o resultado da análise de informações obtidas de várias fontes e em diversas situações, incluindo desde a queixa feita no consultório do profissional até as informações obtidas mediante entrevistas e escalas com os pais ou responsáveis, os professores e a anamnese<sup>8</sup>. Os Manuais de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM sigla em inglês para *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), vem sendo utilizados para auxílio do diagnóstico. Os sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade são os elementos definidores do diagnóstico de TDAH.

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

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

Outro questionário bastante utilizado é o *Conners' adult ADHD Rating Scale* (CAARS), que avalia o paciente antes ou durante o tratamento de TDAH, apesar de ser mais longo que os outros instrumentos, ele fornece uma avaliação detalhada dos sintomas mais relevantes (Anexo II). O CAARS tem dois formatos: o de autorrelato e o de relato do observador (ou seja, o profissional de saúde que usualmente faz o diagnóstico e tratamento de TDAH). A confiabilidade e validade do CAARS são consideradas satisfatórias, entretanto, como pode identificar erroneamente indivíduos com outros problemas psicológicos como tendo TDAH, não deve ser o único método de diagnóstico<sup>11</sup>.

A existência de outras comorbidades tais como depressão, ansiedade e abuso de substâncias é frequente em pacientes com TDAH e deve ser investigada. Nos EUA, um estudo evidenciou que adultos com TDAH têm mais chance de terem essas comorbidades do que a população geral<sup>5</sup>. Além disso, um estudo também mostrou uma relação dose-resposta entre TDAH e número de comorbidades, isto é, quanto mais sintomas de TDAH, maior o número de comorbidades<sup>1</sup>. A presença de comorbidades influencia o tratamento, desta forma identificá-las pode ser fundamental para o sucesso do tratamento.

## 4.2 Tratamento recomendado

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

Para a maioria dos adultos com TDAH sem comorbidades, a primeira linha de tratamento são as anfetaminas, em vez de outros medicamentos ou terapia cognitivo-comportamental. Na persistência dos sintomas substituir por metilfenidato, constituindo a segunda linha de tratamento, atomoxetina, bupropiona, ou antidepressivos tricíclicos (como nortriptilina), obedecendo esta ordem de opções<sup>11</sup>.

Para pacientes com condições clínicas específicas são recomendadas as seguintes alternativas como tratamento de primeira linha<sup>11</sup>:

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

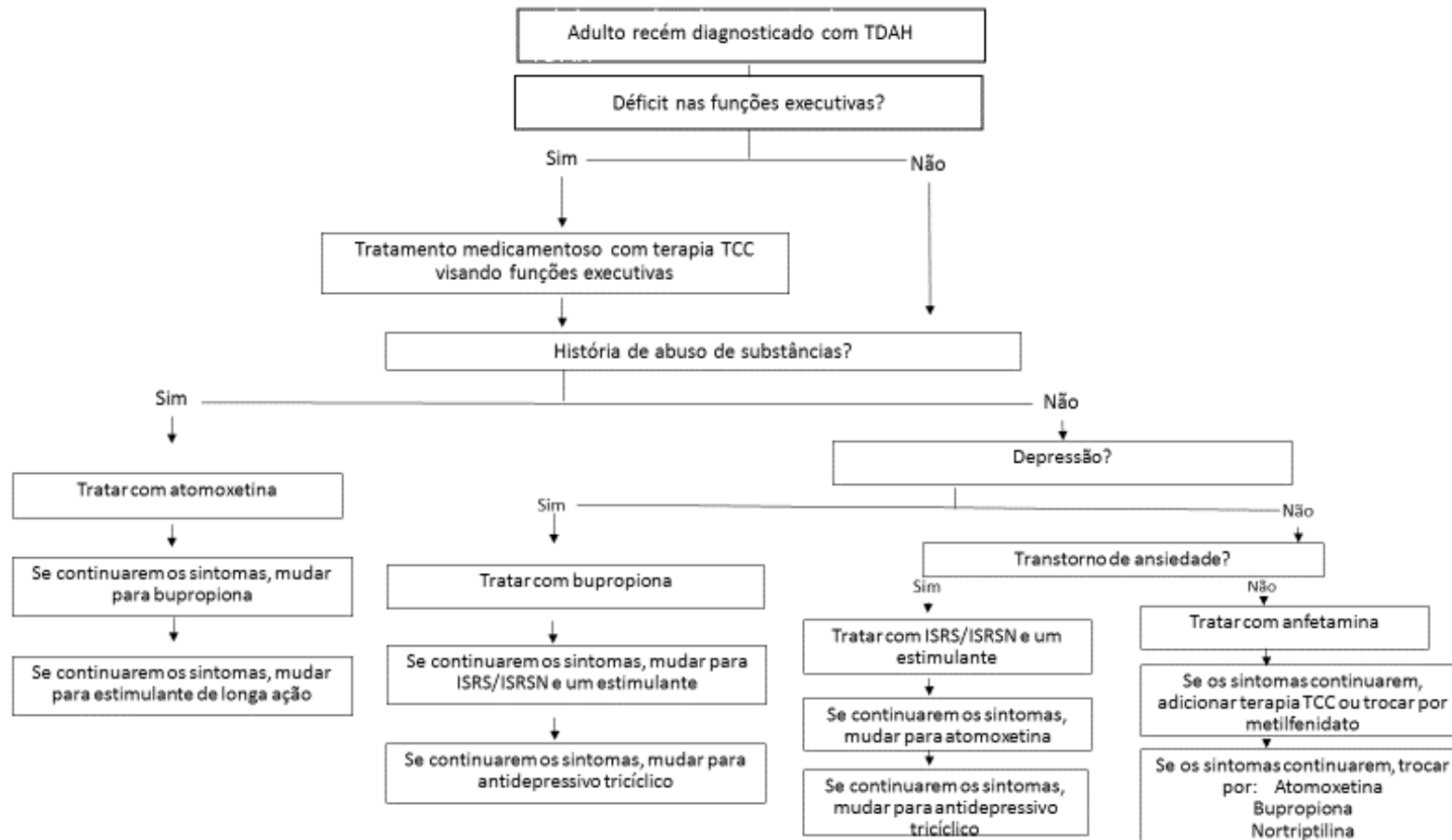


- ✓ Para adultos com TDAH e depressão concomitante, o tratamento com bupropiona tem evidência de eficácia tanto em pacientes com TDAH quanto em pacientes com depressão; assim, a polifarmácia pode ser evitada ou limitada.
- ✓ Para adultos com TDAH e transtornos de ansiedade generalizada ou social concomitantes,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

Como os efeitos negativos do TDAH diferem entre os adultos, o médico deve ajudar o paciente a determinar quando o medicamento é necessário. Alguns adultos podem precisar de medicamentos para atividades profissionais, outros para atividades educacionais e outros para todas as atividades. Alguns adultos podem precisar de estimulantes por um período limitado de tempo, enquanto outros podem precisar deles indefinidamente<sup>11</sup>.

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

Em uma revisão sobre tratamento de TDAH disponível na base de informações médicas, *UpToDate*, foi proposto o algoritmo de tratamento (traduzido e apresentado na Figura 1) que resume a abordagem para selecionar o tratamento para TDAH em adultos descrita acima<sup>11</sup>.



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

**Figura 1.** Algoritmo de tratamento para TDAH em adultos<sup>11</sup>

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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

Seu mecanismo de ação caracteriza-se pelo bloqueio da recaptação da dopamina e pelo aumento da liberação de dopamina e noradrenalina, estimulando o sistema nervoso central e favorecendo o aumento da atenção e a diminuição da impulsividade e da hiperatividade em pacientes com TDAH. A descrição técnica da tecnologia encontra-se no Quadro 1<sup>13</sup>.

**Quadro 4.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

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

Fonte: Bula Venvanse<sup>13</sup>

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

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

estimulantes causam um aumento moderado na pressão arterial média (cerca de 2-4 mmHg) e na frequência cardíaca média (cerca de 3-6 bpm) e, individualmente, pode haver aumentos maiores. Recomenda-se cautela ao tratar pacientes cujas condições médicas subjacentes possam ser comprometidas por aumentos na pressão arterial ou na frequência cardíaca, como por exemplo, naqueles com hipertensão pré-existente, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recente ou arritmia ventricular<sup>13</sup>.

#### Eventos adversos:

- Muito comum ( $\geq 10\%$ ): diminuição do apetite, insônia, dor de cabeça,
- Comum ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ): ansiedade, labilidade emocional, bruxismo, tontura, inquietação, tremor, disgeusia, taquicardia, palpitação, diarreia, constipação, dor abdominal, náusea, vômito, hiperidrose, erupção cutânea, irritabilidade, fadiga, tremor, aumento de pressão arterial, redução de peso, e disfunção erétil.
- Incomum ( $\geq 0,1\%$  e  $< 0,1\%$ ): hipersensibilidade, agitação, logorreia (compulsão para falar), diminuição da libido, depressão, tique, disforia, euforia, hiperatividade psicomotora, dermatilomania, mania, sonolência, discinesia, visão turva, fenômeno de Raynaud, dispnéia, urticária, dor no peito, piroxia,
- Incidência não conhecida (que não pode ser estimada): reação anafilática, episódios psicóticos, alucinação, agressão, convulsão, midríase, diplopia, cardiomiopatia, hepatite eosinofílica, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson<sup>13</sup>.

### 5.1 Preço proposto para incorporação

**Quadro 5.** Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

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

<sup>1</sup> Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

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

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



## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto Nacional de Cardiologia realizou a avaliação crítica do documento principal do demandante e fez as seguintes considerações com base no Formulário para Avaliação da Qualidade de Pareceres Técnico-Científicos (PTC) constante das Diretrizes Metodológicas de elaboração de Pareceres Técnico-Científicos<sup>14</sup>:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RS= Revisão Sistemática

## 6.2 Evidência Clínica

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

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

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

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

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

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

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

### *Avaliação da qualidade*

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

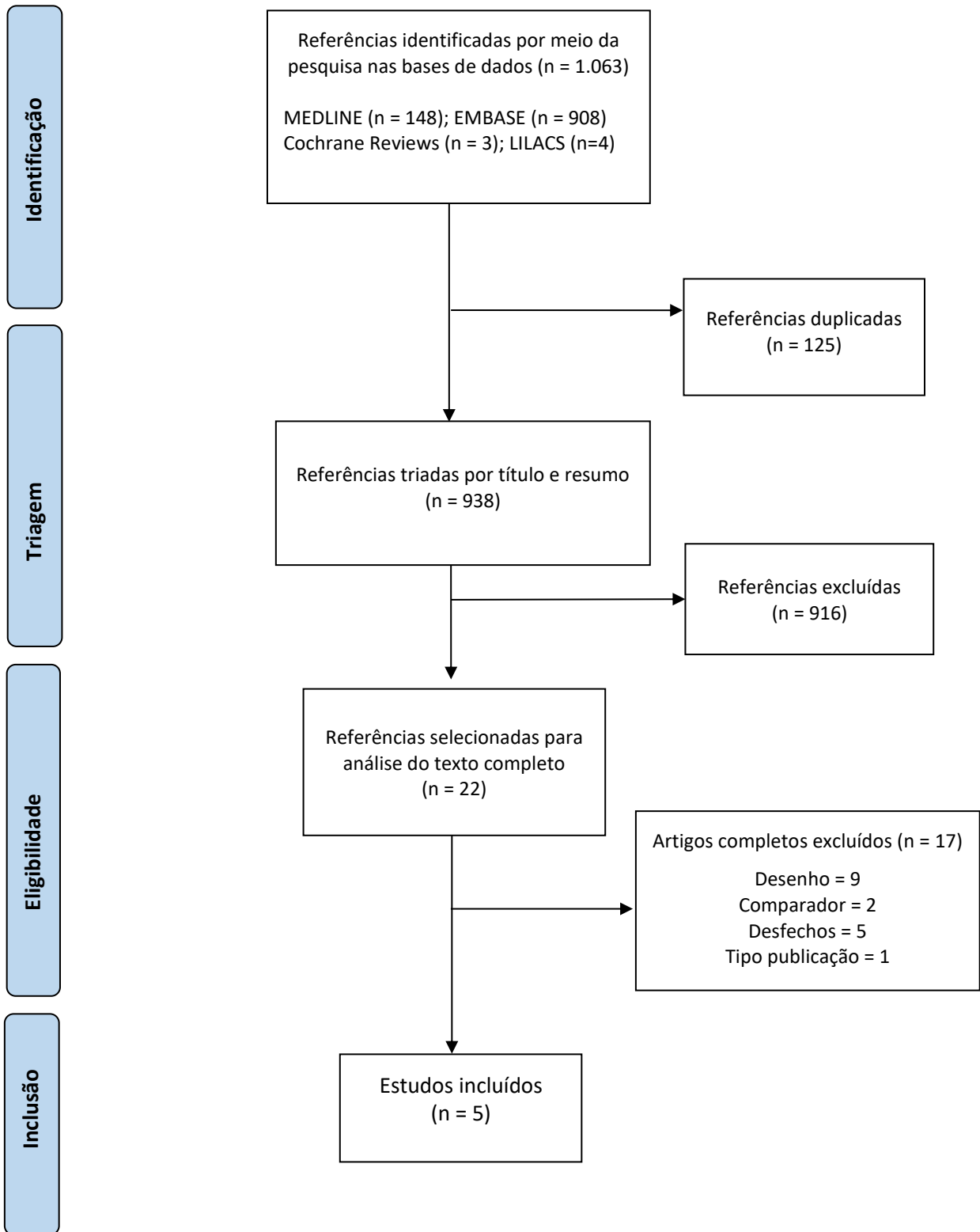
### *Elegibilidade*

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

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

### *Resultados*

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



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



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

**Quadro 6.** Avaliação dos estudos selecionados pelo grupo avaliador.

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

Para esta avaliação foi utilizada uma revisão sistemática elaborada pela Colaboração Cochrane<sup>15</sup> com o objetivo de avaliar eficácia e segurança das anfetaminas no tratamento de adultos com TDAH. Foram analisados ensaios clínicos randomizados, cuja população avaliada foram adultos acima de 18 anos de idade com TDAH diagnosticado por critérios padronizados, comparando anfetaminas (anfetamina, dextroanfetamina, dimesilato de lisdexanfetamina, ou mistura de sais de anfetaminas) em qualquer dose com placebo ou uma intervenção ativa. Dentre os desfechos avaliados estão os propostos pelo grupo revisor. No método foi proposto uma análise de subgrupo por tipo de anfetamina.

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

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

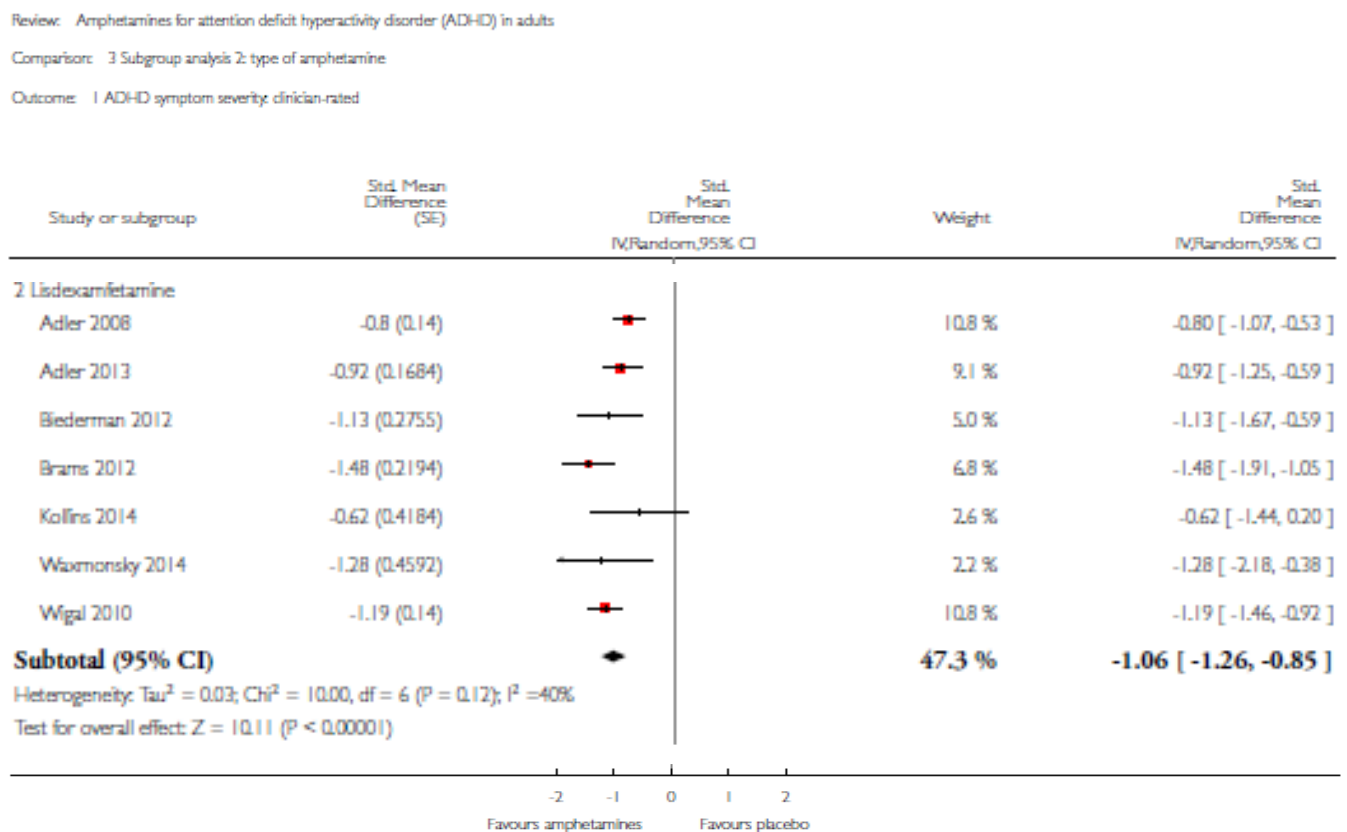
A qualidade metodológica da RS foi avaliada pelo grupo avaliador como alta pela ferramenta AMSTAR 2 (Anexo IV).

### 6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Desfecho 1 – Melhora clínica

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

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



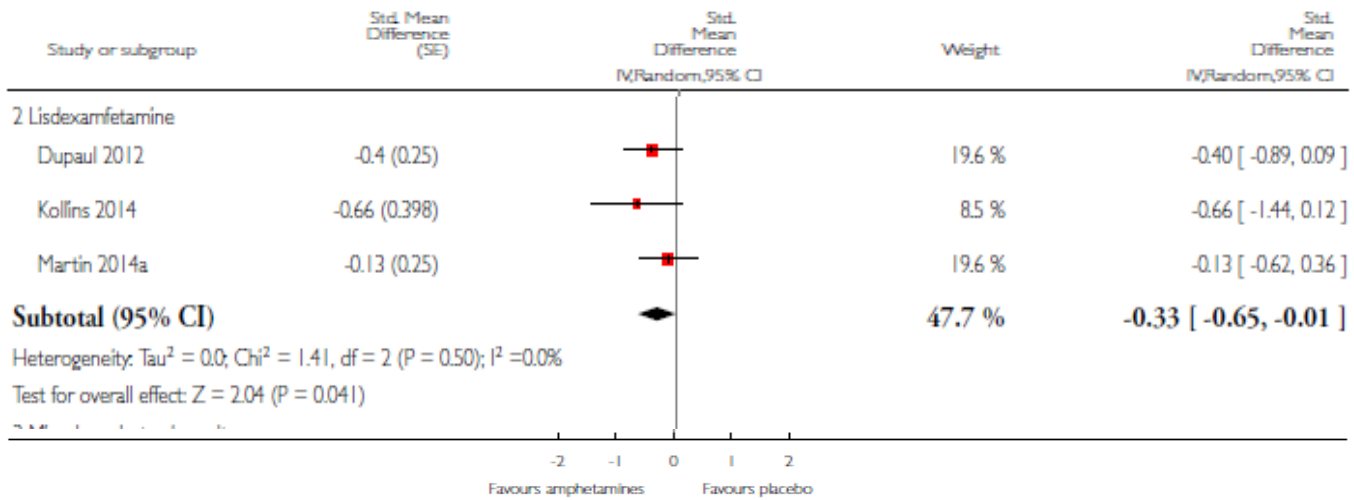
**Figura 3.** Forest plot dimesilato de lisdexanfetamina X placebo para o desfecho gravidade dos sintomas de TDAH avaliado pelo médico.

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

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

Comparison: 3 Subgroup analysis 2: type of amphetamine

Outcome: 2 ADHD symptom severity: patient-rated



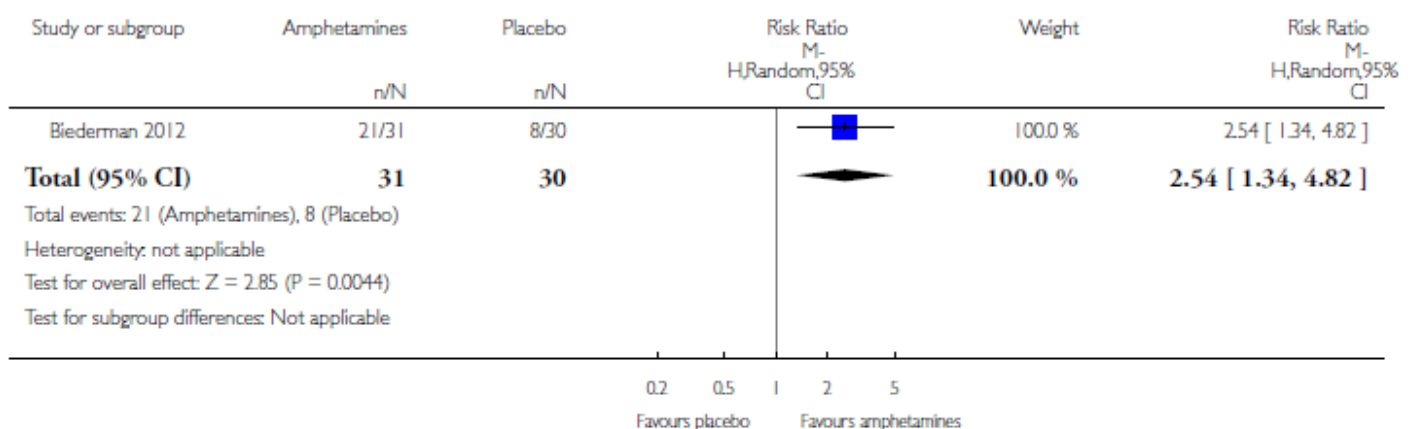
**Figura 4.** Forest plot dimesilato de lisdexanfetamina X placebo para o desfecho gravidade dos sintomas de TDAH avaliado pelos participantes.

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

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

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

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

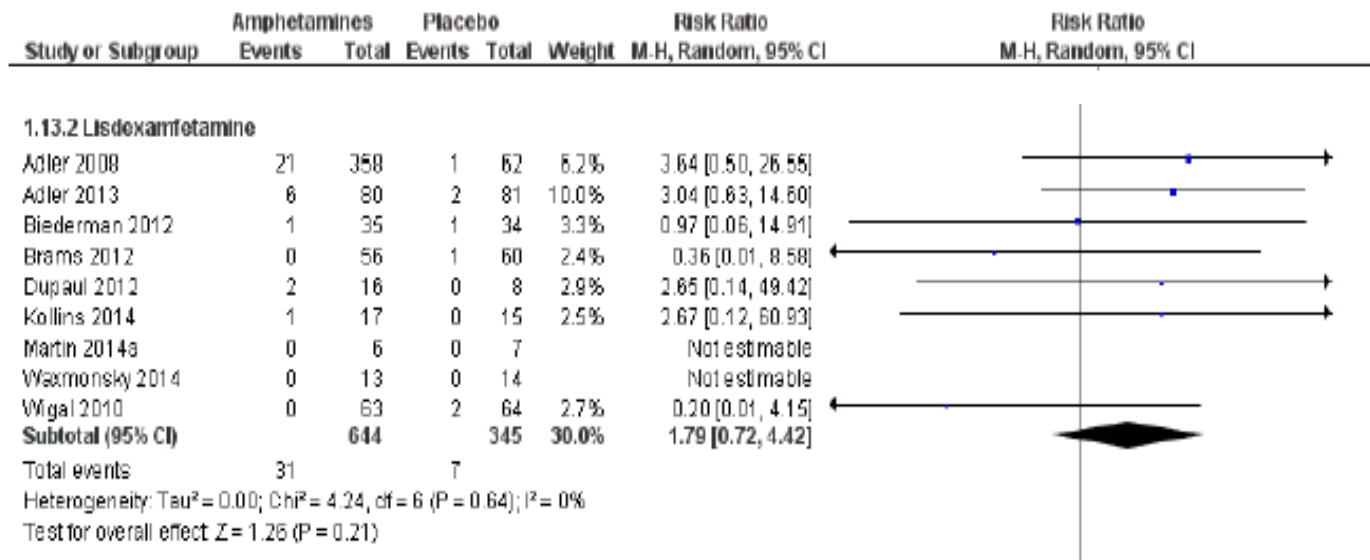


**Figura 5.** Forest plot dimesilato de lisdexanfetamina X placebo para o desfecho proporção de pacientes que alcançaram redução igual ou maior que 30% na gravidade dos sintomas e um CGI-I escore de 1 ou 2.

## 6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Desfecho 1 – Participantes retirados do estudo por qualquer evento adverso

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



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

## 6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

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

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

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

**Autor(es):**

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

**Contexto:**

**Bibliografia:**

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

CI: Confidence interval

#### Explanations

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

## 6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os resultados encontrados mostram que o dimesilato de lisdexanfetamina é mais eficaz do que o placebo para o tratamento de curto prazo de TDAH<sup>15</sup>. Na RS utilizada como base para este parecer os resultados foram consistentes em todas as análises que foram realizadas usando diferentes definições de eficácia e modelos estatísticos.

As evidências foram avaliadas como de baixa qualidade. A maioria dos estudos tem um número pequeno de participantes e o período de acompanhamento da maior parte dos estudos é de cerca de cinco semanas<sup>15</sup>. Os estudos incluídos foram de curta duração, durando em média apenas 5,3 semanas. Tal fato chama a atenção primeiro, porque TDAH é um distúrbio crônico, e o tratamento farmacológico geralmente é administrado durante longos períodos; segundo porque a gravidade tende a diminuir com a idade<sup>22,23</sup>; terceiro, alguns estudos sugerem que a eficácia dos medicamentos usados para tratar o TDAH tendem a diminuir progressivamente ao longo tempo<sup>24,25,26</sup>. Portanto, dado que a maioria dos estudos incluídos foram de curta duração, a possibilidade de que a eficácia do dimesilato de lisdexanfetamina em adultos com TDAH seja menor após o tratamento a longo prazo não pode ser descartada e deve ser estudada por meio de ensaios clínicos com um longo período de acompanhamento.

Independente do avaliador (médico ou participante), dimesilato de lisdexanfetamina não melhora a retenção no tratamento, desfecho avaliado sem significância estatística<sup>15</sup>.

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



## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

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

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

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



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

O demandante apresenta o resultado da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) no valor de R\$ 49.495,75, um valor de disposição a pagar de R\$ 90.000,00. Além disso ele apresenta um valor presente líquido (*net monetary benefit - NMB*), calculado multiplicando a disposição a pagar pelo QALY incremental e subtraindo o custo incremental, no valor de R\$ 6.632,78. O *NMB* é uma estatística resumida que representa o valor de uma intervenção em termos monetários quando um limite de disposição para pagar por uma unidade de benefício (por exemplo, uma medida de resultado de saúde ou QALY) é conhecido. O demandante utilizou um modelo de árvore de decisão proposto por Zimovetz et al<sup>29</sup>. Foram feitas as seguintes ressalvas aos pressupostos do modelo proposto pelo demandante:

- As medidas de efetividade (% de pacientes que descontinuaram- 8% e % de pacientes respondedores ao tratamento-82,6%) foram extraídos do estudo de Mattingly et al. que foi uma análise *pos hoc* de outros 2 estudos que não atende aos critérios de exigibilidade proposto pelo grupo avaliador. Os dados do comparador (placebo) foram calculados a partir do RR de resposta clínica estimado em outra RS<sup>17</sup> e as medidas de efetividade já citadas.
- A adaptação para realidade brasileira do custo mensal do manejo de pacientes foi feita paenas no custo por procedimento, sendo a frequência mensal de consultas e atendimentos baseadas em estimativas de um estudo alemão<sup>28</sup>, que segundo opinião dos avaliadores, estão superestimadas ocasionando um aumento de cerca de 33%.
- O demandante não variou a dose do medicamento no período de titulação como preconizado em bula para estimar custo de tratamento (manteve dose constante de 30 mg nos 28 dias, quando na realidade



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

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

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

#### *Avaliação econômica conduzida pelo grupo avaliador*

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

#### População

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

#### Intervenção

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

#### Comparador

Placebo associado ao tratamento padrão (manejo do paciente).

#### Dado de efetividade

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

#### Perspectiva da análise



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

### Horizonte temporal

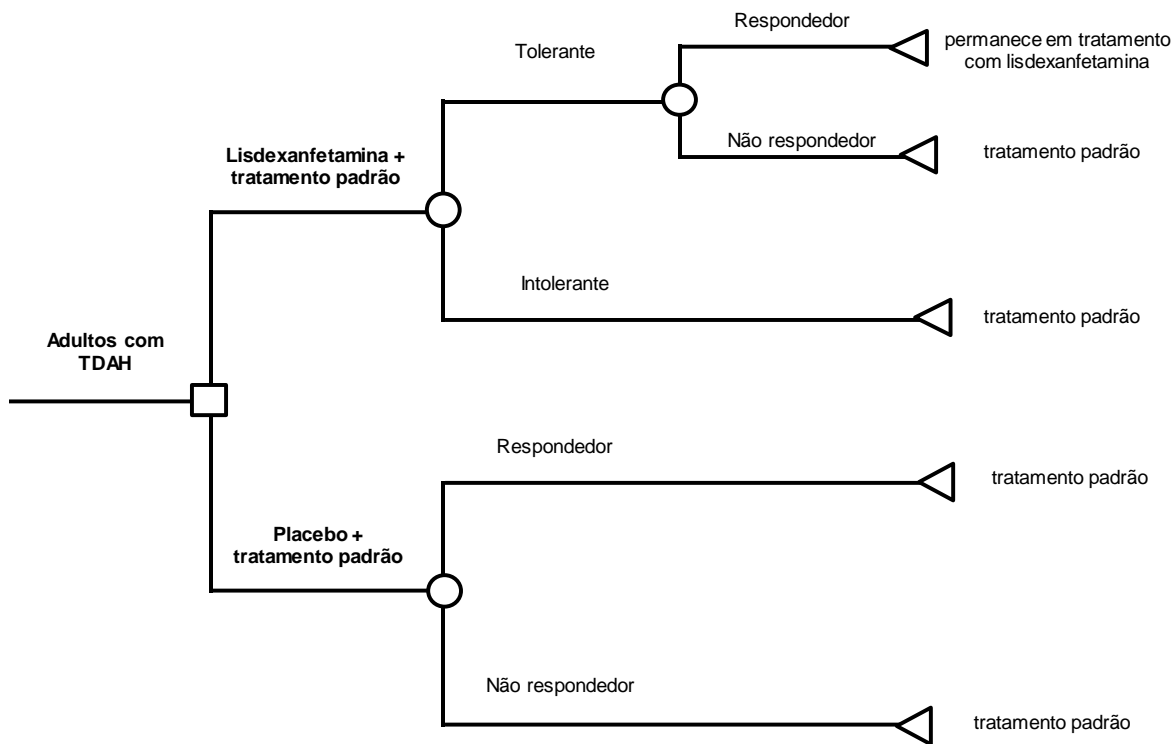
Apesar dos estudos serem de curto prazo, e se tratar de uma doença crônica, o horizonte temporal considerado foi de 1 ano, uma vez que os custos e a efetividades são constantes independente da faixa etária.

### Taxa de desconto

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

### Caso base

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



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

Fonte: adaptado do modelo descrito por Zimovetz et al., 2016<sup>29</sup>

### Pressupostos do modelo

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

### Estimativas de custos

O custo dos procedimentos foi estimado pela tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP)<sup>3</sup>. Ressaltamos que os valores disponibilizados se referem a contribuição apenas do ente Federal, sendo necessários ajustes de acordo com os percentuais médios de contrapartida dos demais entes federados, que variam de 61% a 69% nos procedimentos relacionados à Atenção curativa em regime de internação e Atenção curativa em regime de hospital-dia, respectivamente<sup>30</sup>. Sendo assim, foi aplicada um “fator de ajuste médio” de 2,84 no preço do procedimento conforme cálculo preliminar baseado no documento Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional<sup>30</sup>. O preço da tecnologia (dimesilato de lisdexanfetamina) foi estimado a partir do proposto pelo demandante.

O custo anual do manejo do paciente foi estimado para um ano a partir do estudo de Braun et al<sup>28</sup>, adaptado a realidade do SUS conforme a experiência do grupo avaliador (Quadro 8). Não foram contabilizados os dias em atendimento ambulatorial como feito pelo demandante, pois o grupo avaliador entende que o atendimento ambulatorial corresponde as consultas médicas. O atendimento hospitalar no entendimento do grupo avaliador corresponde às internações não sendo considerado nesta estimativa (segundo o demandante seriam menos de um dia para respondedores e dois dias para não respondedores em um ano).

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

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

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

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



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

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

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

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

### Análise de sensibilidade

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

### Parâmetros do modelo

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

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

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

### Sobrevida

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

### Limitações do modelo

Os estudos de eficácia e segurança do dimesilato de lisdexanfetamina são de curto prazo, sendo estes dados clínicos considerados por todo horizonte temporal. Os estudos primários da RS<sup>15</sup> utilizada para esta análise apresentam o desfecho contínuo de eficácia de redução da gravidade dos sintomas (expresso em DMP) sem mencionar a proporção de pacientes do grupo intervenção e controle, e alguns são *crossover* (o paciente recebe uma sequência de diferentes tratamentos medicamentosos inclusive placebo). Este dado de eficácia foi obtido de um único estudo primário (Biederman et al., 2012) com número pequeno de pacientes.

### RESULTADOS

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

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

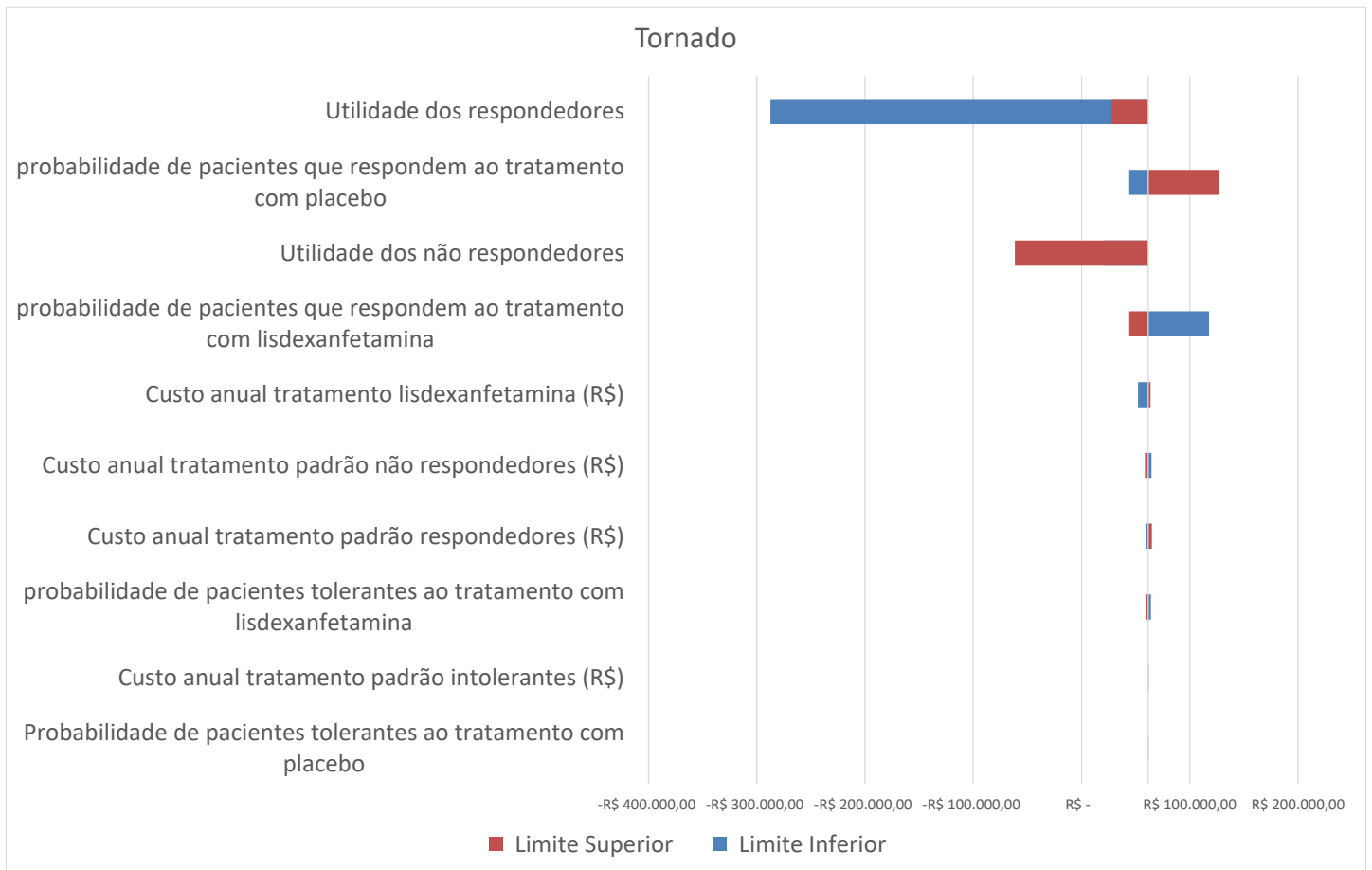
**Tabela 3.** Resultados da avaliação econômica conduzida pelo grupo avaliador X demandante.

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

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

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

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



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

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

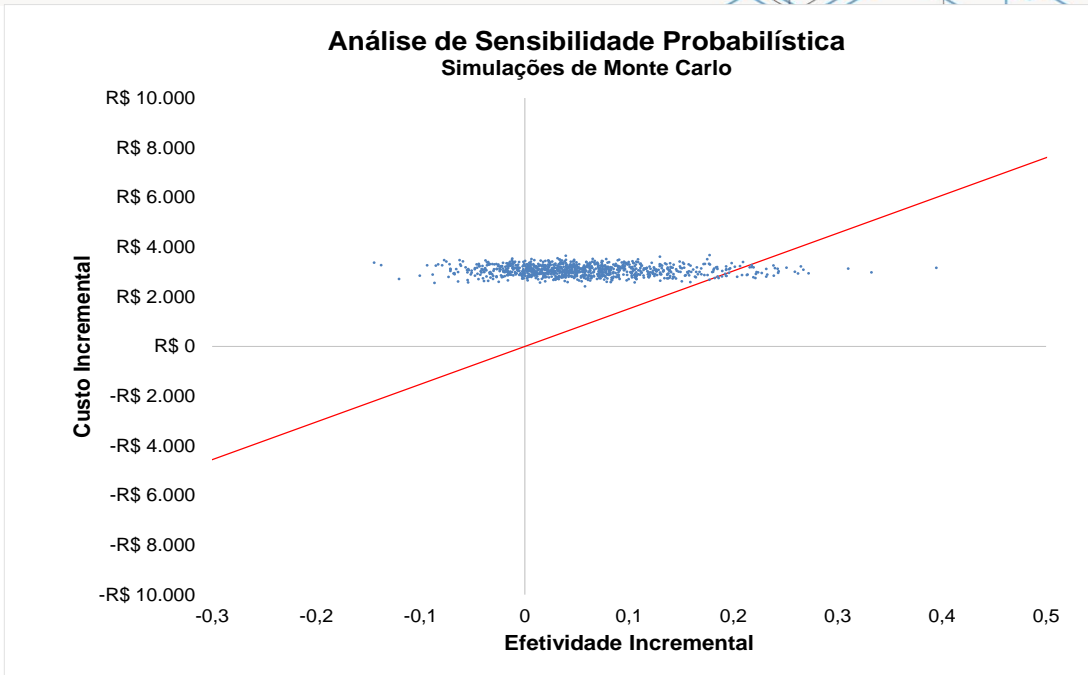


Figura 9. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo.

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

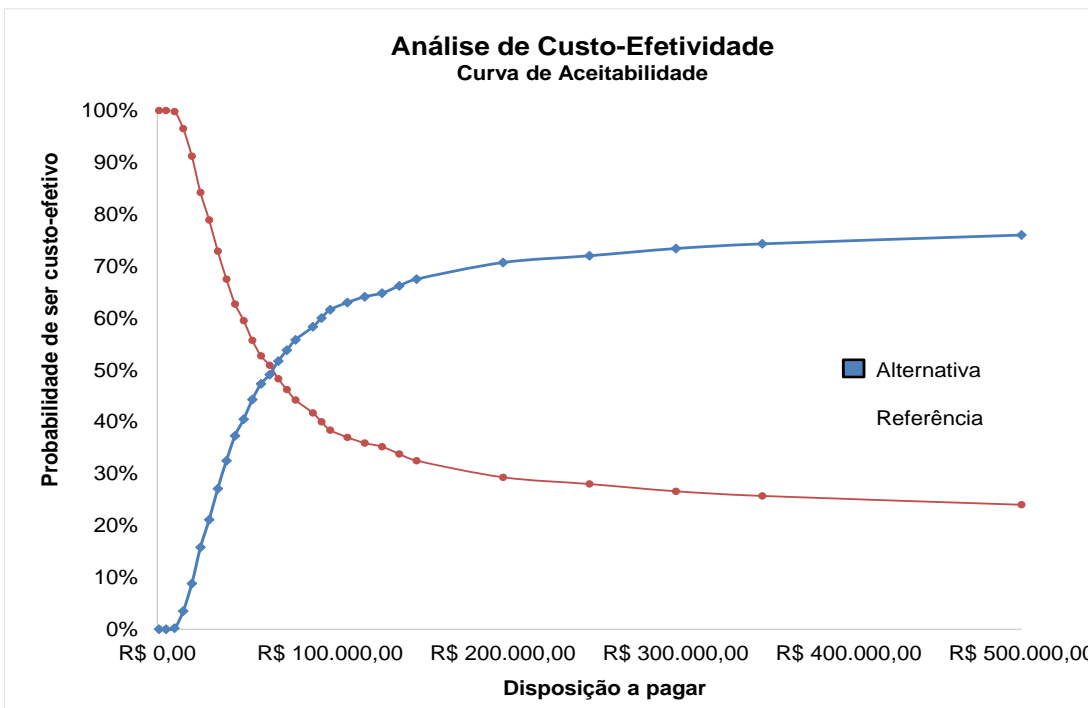


Figura 10. Gráfico de curva de aceitabilidade conforme disposição a pagar após com 1000 simulações de Monte Carlo.

## 7.2 Impacto orçamentário

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

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

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

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

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

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

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

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

### Perspectiva da Análise

Sistema Único de Saúde – SUS.





## População Alvo

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

## Horizonte Temporal

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

## Cenários

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

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

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

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

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

## Taxa de incorporação (Market share)

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

## Resultados

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

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

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

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

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

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

#### Impacto Orçamentário Total

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

#### Impacto Incremental Total

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

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

## Limitações

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

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

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

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

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

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

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

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Concluído

<sup>b</sup> Ativo, não recrutando participantes

<sup>c</sup> Ainda não recrutando participantes

<sup>d</sup> Recrutando participantes

O centanafadine é um medicamento de uso oral que está sendo desenvolvido em formulação de liberação sustentada. É um agente não estimulante com ação tripla de inibição na recaptção de norepinefrina, dopamina e serotonina, numa proporção de 1:6:14, respectivamente<sup>36</sup>. O medicamento foi testado em adultos com TDAH em dois estudos clínicos concluídos no ano de 2020 (NCT03605680 e NCT03605836), que avaliaram a eficácia e segurança de diferentes doses do centanafadine contra placebo<sup>37</sup>. Além disso, está em andamento um ensaio clínico de fase 3

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

O SHP465 (Mydayis<sup>®</sup>) é uma combinação de sais de anfetamina (aspartato de anfetamina; sulfato de anfetamina; sacarato de dextroamfetamina e sulfato de dextroanfetamina) de longa duração. O medicamento foi registrado no FDA em 2017 e tem indicação em bula para o tratamento de pacientes com TDAH a partir de 13 anos de idade<sup>40</sup>.

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

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

Com relação à lisdexanfetamina, localizou-se no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI), a patente PI 040792-6, depositada em 2004, concedida em 2017 e que estará vigente até 21/02/2027<sup>44</sup>.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

## 11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

## 12. CONSULTA PÚBLICA

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



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

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

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

### 12.1 Contribuições técnico-científicas

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

#### **Perfil dos participantes**

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

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

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

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

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



## Evidências clínicas

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

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

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

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

## Avaliação econômica

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

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



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

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

### **Impacto Orçamentário**

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

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

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

Sendo assim o grupo avaliador realizou nova estimativa populacional excluindo os hipertensos moderados a grave, utilizando dado de prevalência de hipertensos resistentes (assumido como pressuposto para hipertensos moderado a grave) do estudo ReHOT<sup>45</sup> (11,7%) e considerando o percentual de pacientes em tratamento medicamentoso de 10.9%<sup>46</sup>.

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

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

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

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

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

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

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

**Impacto Orçamentário Total**

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

**Impacto Incremental Total**

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

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

### Contribuição além dos aspectos citados

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

### Recomendação preliminar da Conitec

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

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



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

## 12.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

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

### Perfil dos participantes

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

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

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

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

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



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

### Experiência com a tecnologia

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

### Experiência como paciente

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

#### Efeitos positivos

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

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

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



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

### **Efeitos negativos**

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

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

### Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

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

### Experiência como profissional de saúde

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

### **Efeitos positivos**

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

### **Efeitos negativos**

*“Cefaleia, aumento ansiedade.”*

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



## Experiência com outra tecnologia

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

### Experiência como paciente

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

### Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

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

### Experiência como profissional de saúde

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

## Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

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

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



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

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



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

## 12.3 Avaliação global das contribuições

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

## 12 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

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

## 13 DECISÃO

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

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

Ref.: 25000.156519/2020-24, 0020752115.

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

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





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

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

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

HÉLIO ANGOTTI NETO

## 14 REFERÊNCIAS

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



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



18. Lenzi, F., Cortese, S., Harris, J., Mais, G. Pharmacotherapy of emotional dysregulation in adults with ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017/08/25.2018;84:359-67.
19. Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A.J., Carucci, S., *et al.* Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* **5**, 727–738 (2018).
20. Weisler RH, Greenbaum M, Arnold V, Yu M, Yan M, Jaffee M, *et al.* Efficacy and safety of SHP465mixed amphetamine salts in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, forced-dose clinical study. *CNS Drugs* 2017;**31**(8):685-97. DOI: 10.1007/s40263-017-0455-7; NCT02604407; PMC5533822; PUBMED: 28712074
21. Elliott J, Johnston A, Husereau D, Kelly SE, Eagles C, Charach A, *et al.* Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE* 2020; **15**(10): e0240584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240584>
22. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *American Journal of Psychiatry* 2000;**157**(5):816–8. DOI: 10.1176/ appi.ajp.157.5.816; PUBMED: 10784477
23. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a metaanalysis of follow-up studies. *Psychological Medicine* 2006; **36**(2):159–65. DOI: 10.1017/S003329170500471X; PUBMED: 16420712
24. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and metaregression in over 9000 patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;**233**:187–97.
25. Riera M, Castells X, Tobias A, Cunill R, Blanco L, Capellà D. Discontinuation of pharmacological treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of 63 studies enrolling 11,788 patients. *Psychopharmacology* 2017; Vol. 234, issue 17: 2657–71. DOI: 0.1007/s00213-017-4662-1; PUBMED: 28631099
26. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2013;**22**:961–9.
27. Matza LS, Devine MK, Haynes VS, Davies EW, Kostelec JM, Televantou F, Jordan JB. Health state utilities associated with adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Patient Prefer Adherence.* 2014 Jul 17;**8**:997-1006. doi: 10.2147/PPA.S62776. PMID: 25114511; PMCID: PMC4109631.
28. Braun S, Russo L, Zeidler J, Linder R, Hodgkins P. Descriptive comparison of drug treatment-persistent, -nonpersistent, and nondrug treatment patients with newly diagnosed attention deficit/hyperactivity disorder in Germany. *Clin Ther.* 2013 May;**35**(5):673-85. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.03.017. Epub 2013 Apr 13. Erratum in: *Clin Ther.* 2016 May;**38**(5):1254-1258. PMID: 23587606.
29. Zimovetz EA, Beard SM, Hodgkins P, Bischof M, Mauskopf JA, Setyawan J. A Cost-Utility Analysis of Lisdexamfetamine Versus Atomoxetine in the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Inadequate Response to Methylphenidate. *CNS Drugs.* 2016 Oct;**30**(10):985-96. doi: 10.1007/s40263-016-0354-3. PMID: 27530525; PMCID: PMC5035654.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 118 p. : il.
31. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE/Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>. Acesso em: 14 de janeiro de 2021.



32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE guideline [NG87]. 2019 [Internet]. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/NG87>>. Acesso em 14 de janeiro de 2021.
33. Scottish Medicines Consortium (SMC). Lisdexamfetamine dimesylate (Elvanse Adult). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/about-us/latest-updates/september-2015-decisions-news-release/>. Acesso em 14 de janeiro de 2021.
34. Serviço Nacional de Saúde. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.(INFARMED). Relatório público de avaliação de Elvanse (dimesilato de lisdexanfetamina) 2019. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p\\_p\\_id=3&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&\\_3\\_struts\\_action=%2Fsearch%2Fsearch&\\_3\\_redirect=%2F&\\_3\\_keywords=LISDEXAMFETAMINE&\\_3\\_groupId=15786](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&_3_redirect=%2F&_3_keywords=LISDEXAMFETAMINE&_3_groupId=15786) . Acesso em 14 de janeiro de 2021.
35. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Lisdexamfetamine dlmesylate (Vyvanse). Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Vyvanse-December-18-2009.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Vyvanse-December-18-2009.pdf) . Acesso em 14 de janeiro de 2021.
36. Pozzi M, Bertella S, Gatti E, Peeters GGAM, Carnovale C, Zambrano S, et al. Emerging drugs for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Expert Opinion on Emerging Drugs. 1o de outubro de 2020;25(4):395–407.
37. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. An Open-label, 52-Week, Multicenter Trial Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Centanafadine Sustained-Release Tablets in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 dez [citado 30 de dezembro de 2020]. Report No.: NCT03605849. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03605849>
38. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Centanafadine Sustained-release Tablets in Adults With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 out [citado 30 de dezembro de 2020]. Report No.: NCT03605680. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03605680>
39. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Trial Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Centanafadine Sustained-release Tablets in Adults With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 out [citado 30 de dezembro de 2020]. Report No.: NCT03605836. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03605836>
40. MYDAYIS - amphetamine aspartate; amphetamine sulfate; dextroamphetamine saccharate; dextroamphetamine sulfate 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg, 50 mg. Fabricado por: Shire US Inc. 300 Shire Way, Lexington, MA 02421.
41. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>
42. Inc SP. Supernus Announces Positive Results from Phase III Study for SPN-812 in Adults with ADHD [Internet]. GlobeNewswire News Room. 2020 [citado 31 de dezembro de 2020]. Disponível em: <http://www.globenewswire.com/news-release/2020/12/22/2149742/0/en/Supernus-Announces-Positive-Results-from-Phase-III-Study-for-SPN-812-in-Adults-with-ADHD.html>
43. Innovative product pipeline to combat a range of diseases [Internet]. Tris Pharma. [citado 23 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.trispharma.com/innovation/pipeline/>
44. Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. [citado 24 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>



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





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

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

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

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





### Conners' Parent Rating Scale–Revised (S)

by C. Keith Conners, Ph.D.

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

Birthdate:    /    /    Age: \_\_\_\_\_ School Grade: \_\_\_\_\_  
Month Day Year

Parent's ID: \_\_\_\_\_ Today's Date:    /    /     
Month Day Year

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

**0** NOT TRUE AT ALL (Never, Seldom)     **1** JUST A LITTLE TRUE (Occasionally)     **2** PRETTY MUCH TRUE (Often, Quite a Bit)     **3** VERY MUCH TRUE (Very Often, Very Frequent)

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

**MHS** Copyright © 1993, Multi-Health Systems Inc. All rights reserved. In the United States, P.O. Box 598, Brook Streetville, NY 14120-0598, 1-800-456-3000. In Canada, 3733 Steeles Park Ave., Toronto, ON M3J 3K6, 1-800-368-0311, 1-416-462-3521, Fax: 1-416-462-3543.



## Anexo III – Estratégias de buscas utilizadas pelo demandante

### Pubmed (140 registros)

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

### Scopus (112 registros)

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

### Cochrane (64 registros)

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

### Lilacs (11 registros)

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

Anexo IV – Avaliação da qualidade metodológica da RS<sup>13</sup> pelo AMSTAR2.

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

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





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

For Yes, either ONE of the following:

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

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

For Partial Yes:

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

For Yes, must also have:

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

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

For Partial Yes (ALL the following):

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

For Yes, should also have ALL the following:

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

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

**RCTs**

For Partial Yes, must have assessed RoB from

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

For Yes, must also have assessed RoB from:

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

**NRSI**

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- from confounding, *and*
- from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

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

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

For Yes

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



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

**RCTs**  
For Yes:

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

Yes  
 No  
 No meta-analysis conducted

---

**For NRSI**  
For Yes:

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

Yes  
 No  
 No meta-analysis conducted

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

For Yes:

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

Yes  
 No  
 No meta-analysis conducted

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

For Yes:

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

Yes  
 No

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

For Yes:

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

Yes  
 No

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

For Yes:

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

Yes  
 No  
 No meta-analysis conducted



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

For Yes:

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



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

Evento adverso	Frequência anual	Custo	Referência
Ansiedade	8%	R\$ 7,47	Weisler et al., 2009 (59) DATASUS (81) <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, dimetilato 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 R88.2

<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

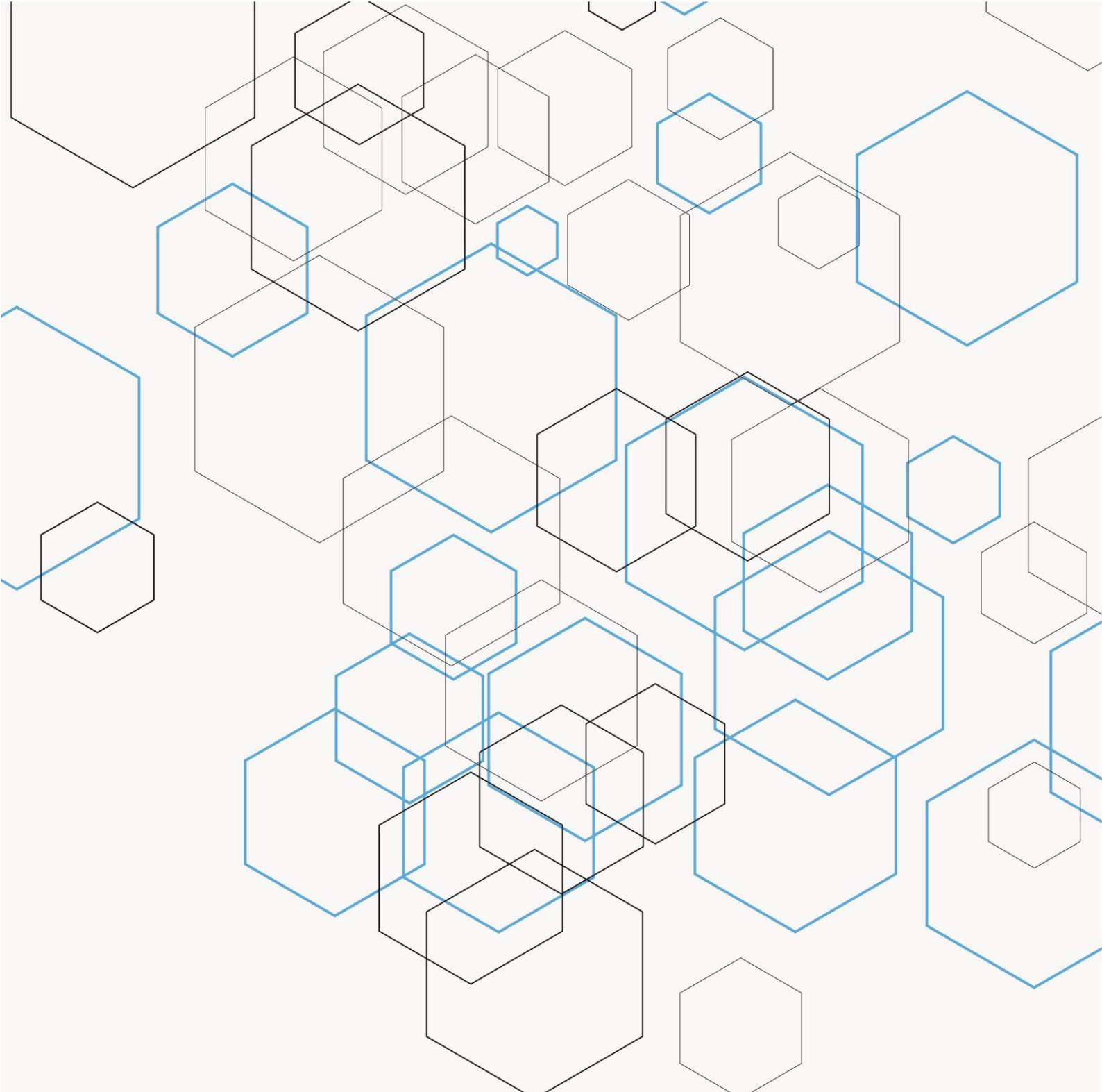
<sup>14</sup> Análise do custo por atendimento da base de dados hospitalar do DATASUS - CID R25.2

<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



## Ata da 97ª Reunião da Conitec

Tendo em vista a pandemia da Covid-19 e as orientações de enfrentamento a esta doença estabelecidas pelo Ministério da Saúde, as reuniões da Conitec têm ocorrido, desde a 88ª, em formato integralmente virtual. Essa reunião foi gravada em vídeo e está disponibilizada no sítio eletrônico da Comissão.

### **Membros do Plenário – 5 de maio de 2021**

**Presentes:** ANS, Anvisa, CFM, CNS, CONASEMS, CONASS, SAES, SAPS, SCTIE, SESAI e SVS.

**Ausentes:** SE e SGTES.

### **Assinatura da ata da 96ª reunião da Conitec**

#### **Dimesilato de lisdexanfetamina para tratamento de pacientes adultos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade.**

**Tecnologia:** Dimesilato de lisdexanfetamina.

**Indicação:** Tratamento de pacientes adultos com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH).

**Origem da Demanda:** Incorporação.

**Demandante:** Takeda Pharma Ltda.

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

**Consulta Pública (CP) nº 19/2021:** Disponibilizada no período de 22/03/2021 a 12/04/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 19/2021:** Feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC).

**ATA:** Comentou-se inicialmente que o Ministério da Saúde ainda não dispõe de Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de TDAH. Observou-se que a utilização do dimesilato de lisdexanfetamina para o tratamento de crianças e adolescentes com TDAH fora avaliada pela Comissão com recomendação final não favorável à incorporação. Foram recebidas

ao total 67 contribuições, das quais 13 por meio do formulário para contribuições técnico-científicas e 54 pelo formulário de experiência e opinião. Em 74% das contribuições havia manifestação de concordância com a recomendação preliminar da Comissão e em 20% delas a posição foi discordante. Em relação às contribuições técnico-científicas, não foram identificadas novas evidências que pudessem modificar a recomendação inicial da Comissão. Foram apresentadas as ideias principais dos argumentos submetidos à consulta pública por meio desse formulário, as quais são as seguintes: o medicamento seria eficaz; a incorporação aumentaria o acesso; o medicamento é de alto custo; há judicialização para a aquisição do medicamento; e seu uso estaria relacionado a uma melhor qualidade de vida. Foi apresentada nova análise de impacto orçamentário, desconsiderando taxas aplicadas na análise anterior apresentada no relatório inicial, para restringir o número de indivíduos elegíveis. Essas taxas se referiam aos indivíduos que já estariam diagnosticados e em tratamento no Brasil e aos contraindicados ao tratamento com esse medicamento. Aplicando taxas mais conservadoras ou desconsiderando-as, o impacto orçamentário aumentou significativamente. Uma vez que não foram apresentadas novas evidências que pudessem alterar a recomendação preliminar manteve-se a decisão de não incorporar o medicamento para a indicação solicitada. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, não recomendar a incorporação no Sistema Único de Saúde de dimesilato de lisdexanfetamina para indivíduos adultos com transtorno do déficit de atenção com hiperatividade. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 605/2021

**Implante Percutâneo de Válvula Aórtica (TAVI) para tratamento da estenose aórtica grave em pacientes inoperáveis.**

**Tecnologia:** Implante Percutâneo de Válvula Aórtica (TAVI).

**Indicação:** Implante Percutâneo de Válvula Aórtica (TAVI) para tratamento da estenose aórtica grave em pacientes inoperáveis.

**Origem da Demanda:** Incorporação

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec, em sua 95ª Reunião Ordinária, dia 04 de março de 2021, recomendou, por unanimidade, a não incorporação no SUS do TAVI para tratamento de pacientes com estenose aórtica grave inoperáveis. Considerou-se que, apesar das evidências que suportam o benefício clínico da intervenção, os dados econômicos de relação



de custo-utilidade incremental e do impacto orçamentário são desfavoráveis. A matéria foi disponibilizada à consulta pública.

**Consulta Pública (CP) nº 15/2021:** Disponibilizada no período de 10/03/2021 a 06/04/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 15/2021:** Feita por colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologia do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC).

**ATA:** Foram 17 (dezesete) contribuições, sendo 13 (treze) pelo formulário técnico-científico e quatro pelo formulário de experiência ou opinião. Os principais temas das contribuições foram em relação à eficácia e segurança do TAVI; em relação às práticas clínicas que incluem o TAVI; uma nova proposta de preço e compartilhamento de risco pela empresa Boston Scientific do Brasil; e questionamentos sobre a análise econômica, pela Edwards Lifesciences. A Boston Scientific do Brasil apresentou um novo dossiê, porém os pacientes dos estudos são de baixo risco, o que não está de acordo com a população proposta para incorporação; além disso, a nova proposta oferece um valor de prótese de R\$ 65.000,00, marca-passo em até 30 dias e logística de distribuição. Contribuições do fabricante Edwards Lifesciences não consideram que as análises são realizadas por custo-utilidade. Os pacientes em tratamento clínico, apesar de terem alto índice de hospitalização, não implicam em custo elevado uma vez que não se submetem a procedimentos. Os pacientes que têm acesso somente ao tratamento clínico têm probabilidade de internação baixa, de somente 7%, acarretando ao longo de 60 meses um custo de R\$ 8.160,00; enquanto os pacientes que tiveram TAVI têm uma percentagem de internação menor do que 2%, porém com um custo inicial muito alto. A internação contribui muito pouco para o valor total do impacto em cinco anos. Os pacientes que tiveram TAVI apresentam alta taxa de Acidente Vascular Cerebral (AVC) no primeiro mês, que se reduz ao longo do tempo, enquanto que, para os pacientes que se submeteram somente ao tratamento clínico, a taxa de AVC aumenta ao longo do tempo; porém a alta taxa de AVC no primeiro mês dos pacientes com TAVI não compensa o aumento da taxa de AVC dos pacientes sob tratamento clínico durante os cinco anos. O modelo econômico considerou que o TAVI está associado com insuficiência renal, que o TAVI acarreta um maior número de AVC nos ciclos iniciais e que cada estado de saúde tenha uma utilidade particular. Analisando a utilização do TAVI em comparação com o tratamento clínico, tem-se que o incremento no QALY é de 0,6, uma vez que o QALY dos pacientes com acesso ao TAVI foi de 1,45 e o dos pacientes com tratamento clínico foi de 0,85, considerando os pacientes que tiveram sobrevida e os que morreram ao longo dos cinco anos. Considerando o “custo do óbito”, o valor estimado para o ICER foi de R\$ 188,842/QALY. O modelo de Análise de Impacto Orçamentário incluiu aspectos relacionados à capacidade dos serviços em atender os pacientes que aguardariam em fila para a realização do procedimento, razão pela qual a

mortalidade conforme abordada pelo modelo incluiu os pacientes que estavam na fila de espera para o procedimento e que nela faleciam, sem o acesso efetivo à tecnologia. Há alta taxa de mortalidade para ambos os tratamentos ao longo de cinco anos, sendo de 98% para os pacientes sob tratamento clínico e de 74% para os pacientes com TAVI. O estudo apresentou o ganho em qualidade de vida como sendo de 0,94 em cinco anos. Considerando um PIB per capita de R\$ 35.172, o valor da prótese considerado como sendo custo-efetivo para o Sistema em um suposto limiar de três vezes o PIB per capita seria de R\$ 35.507,08. O impacto orçamentário seria de R\$ 461.136.556,93 ao longo de cinco anos. Foi discutido o compartilhamento de risco, que não cabe no caso de procedimento, que não faz referência à marca da prótese, e que a compra é realizada pelo hospital, e não de forma centralizada pelo Ministério da Saúde. Foi discutido que o impacto orçamentário e o QALY são influenciados pela condição do paciente, visto que o QALY basal de pacientes inoperáveis já é baixo. Há um estudo clínico que aponta para o incremento do QALY em 1,3, considerando o horizonte de tempo de vida. Foi sugerido melhorar a expectativa de vida dos pacientes inoperáveis, simular outros cenários e usar pacientes intermediários. Os pacientes inoperáveis têm uma melhora de qualidade de vida com o uso de TAVI, devendo-se considerar o TAVI como uma alternativa à cirurgia, que tem um risco alto. Foi esclarecido que no momento atual há seis empresas que fornecem o produto. As evidências apresentadas foram favoráveis, tendo em vista que há um aumento da sobrevida dos pacientes e melhora na sua qualidade de vida. Há sugestão de incorporação no valor que é custo-efetivo, dentro de um limiar de custo-efetividade considerado arbitrariamente como sendo de três PIB per capita. A expectativa é a de que nos processos de compra as empresas participem em livre e ampla concorrência, e que, portanto, haveria a tendência de baixa dos preços. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar que o procedimento fosse aprovado condicionado ao máximo valor custo-efetivo apontado na análise para o SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 606/2021.

**Tiotrópio para tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 ou mais anos).**

**Tecnologia:** Tiotrópio.

**Indicação:** Tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 ou mais anos).



**Origem da Demanda:** Incorporação

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec, em sua 95ª Reunião Ordinária, realizada no dia 04 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do tiotrópio para a indicação avaliada. Para tomar a decisão, a Conitec considerou que há escassez de evidências que demonstrem a superioridade do tiotrópio frente ao tratamento já disponível no SUS (combinação de LABA + CI – formoterol + budesonida) e que a incorporação do tiotrópio resultaria em impacto orçamentário vultoso ao sistema de saúde.

**Consulta Pública (CP) nº 21/2021:** Disponibilizada no período de 22/03/2021 a 12/04/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 21/2021:** Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**ATA:** Foram recebidas 1.195 contribuições, das quais 455 por meio do formulário para contribuições técnico-científicas e 740 pelo formulário de experiência e opinião. Na maioria das contribuições, declarou-se discordância da recomendação inicial da Conitec, citando-se como principal justificativa a discordância entre a recomendação e o que se preconiza em diretrizes de nacionais e internacionais para o tratamento desse estágio da doença. Pela análise das contribuições recebidas pelo formulário de experiência e opinião, pontuou-se que cerca de 50% dos participantes não declararam ter experiência com a tecnologia em avaliação. Sobre essas contribuições apresentou-se na reunião os aspectos positivos e negativos relacionados ao uso da tecnologia apontados pelos participantes. Em relação às contribuições técnico-científicas, destacou-se, no tocante às evidências clínicas, que os estudos recebidos já teriam sido contemplados no relatório ou estavam ilegíveis, mas que um estudo clínico controlado randomizado fora identificado e incluído pelos técnicos que elaboraram o relatório inicial. Entre essas contribuições, destacou-se a enviada pelo fabricante da tecnologia, em que foram apresentadas evidências clínicas demonstrando maior eficácia de tiotrópio em relação a placebo quando se avaliaram desfechos intermediários. Apresentou-se também um estudo de custo-efetividade com omalizumabe como comparador com os resultados apontando para uma dominância de tiotrópio em relação a esse medicamento quanto a todos os desfechos avaliados. Comentou-se que a comparação com omalizumabe não seria adequada, visto que a população indicada para o uso desse medicamento não seria a mesma indicada na pergunta de pesquisa do estudo para tiotrópio. Em seguida, apresentou-se uma meta-análise conduzida pelos técnicos



responsáveis pela elaboração do relatório na qual se acrescentou um estudo clínico controlado randomizado, já mencionado, que não fora contemplado no relatório inicial. Como resultado, identificou-se que para os desfechos avaliados não se demonstrou diferença estatística ou clínica significativa entre tiotrópio e placebo para todos os desfechos avaliados em todos os subgrupos desagregados por faixa etária. Comentou-se que a qualidade da evidência fora considerada moderada a baixa em função da presença de imprecisão e evidência indireta. Entretanto, em contribuições recebidas alegou-se que haveria uma diferença clínica significativa indicando maior efetividade relacionada ao uso de tiotrópio em relação a placebo e, por isso, os técnicos elaboraram uma análise de custo-efetividade. Importante destacar que no relatório inicial fora realizada uma análise de custo-minimização. Na análise de sensibilidade multivariada, demonstrou-se que em cerca de 50% das iterações o tiotrópio apareceu como mais caro e menos efetivo, corroborando a ideia inicial de que a análise de custo-minimização estaria adequada. Identificou-se também que a análise de impacto orçamentário apresentada no relatório inicial estaria superestimada, dado que nem todos os indivíduos que utilizam doses moderadas a altas de corticosteroide inalatório e agonistas beta de longa duração seriam elegíveis para fazer o uso de tiotrópio. Utilizando uma taxa de 40% de elegibilidade, obteve-se um impacto orçamentário menor do que R\$ 255 milhões em cinco anos. O plenário observou também que a amplitude das taxas de difusão utilizadas no estudo estaria muito grande, o que poderia prejudicar a programação do quantitativo a ser adquirido pela área de assistência farmacêutica. Em seguida, uma representante da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) fez uma apresentação apontando que nas diretrizes nacionais e internacionais preconiza-se o uso de tiotrópio para o tratamento desse estágio da asma. Depois comentou que a metodologia utilizada na busca por estudos apresentada no relatório inicial fora restrita aos corticoides inalatórios budenosida e formoterol, o que teria prejudicado a recuperação de artigos em que outros corticoides foram avaliados. Dada a possibilidade de intercambialidade entre eles, alegou-se que alguns estudos relevantes teriam sido excluídos da análise inicial. A representante apresentou estudos em que se utilizavam associações com outros corticoides inalatórios, sugerindo que o uso do tiotrópio estaria associado a um maior benefício clínico. Após a apresentação, a técnica que elaborou o relatório comentou que esses estudos já teriam sido considerados nas meta-análises apresentadas e que, a depender do desfecho que se avaliasse, os resultados poderiam ser interpretados de maneira diferente, de forma que, ao considerar somente desfechos intermediários, o uso do medicamento poderia estar associado a um maior benefício clínico. Entretanto, essa diferença não se demonstraria para desfechos finalísticos e que, portanto, a análise inicial estaria correta. Em seguida, um membro da Conitec



solicitou que fossem realizados estudos para sistematizar as informações clínicas e econômicas provenientes do uso de medicamentos incorporados no SUS para que se pudesse utilizar essas informações no momento da decisão. Dada a contraposição de resultados provenientes do relatório inicial e da apresentação da representante da SBPT, os membros da Comissão solicitaram que todos os pontos que geraram dúvidas deverão ser devidamente identificados no Relatório de Recomendação, que também deverá conter as devidas justificativas com o embasamento técnico que conduziram à decisão final da Comissão. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, não recomendar a incorporação no Sistema Único de Saúde de tiotrópio para tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 anos ou mais). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 607/2021.

**Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma grave refratária em pacientes com idade de 18 ou mais anos.**

**Tecnologia:** Benralizumabe e mepolizumabe.

**Indicação:** Tratamento da asma eosinofílica grave refratária.

**Origem da Demanda:** Incorporação.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec, à sua 95ª Reunião Ordinária, em 04 de março de 2021, deliberou desfavoravelmente à incorporação do benralizumabe e do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave refratária. Foi considerado que, apesar de promover redução do número de exacerbações com necessidade de hospitalização, esse tratamento é oneroso, resultando em impacto orçamentário elevado.

**Consulta Pública (CP) nº 17/2021:** Disponibilizada no período de 18/03/2021 a 06/04/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 17/2021:** A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS - HAOC).

**ATA:** Foram recebidas 787 (setecentos e oitenta e sete) contribuições, sendo 234 (duzentos e trinta e quatro) pelo formulário técnico-científico e 553 (quinhentos e cinquenta e três) pelo formulário de experiência ou opinião. Entre as técnico-científicas, 28% concordaram com a recomendação preliminar, 5% não concordaram nem discordaram e 67% discordaram. Os pontos mais citados foram: necessidade de ampliação das opções para tratamento da asma



grave; redução da utilização de serviços de saúde e mortes e seus custos financeiros e sociais; melhoria da qualidade de vida; necessidade de critérios para restringir a indicação; e redução do uso de corticosteroides e consequências associadas. Das participações que trataram da evidência clínica, 29 (vinte e nove) incluíram anexos, sendo seis arquivos com protocolos nacionais ou internacionais de tratamento que recomendam estes fármacos para a condição em pauta; 17 (dezessete) artigos científicos (sete já estavam incluídos no Relatório de Recomendação inicial) e seis arquivos com contribuições de empresas, sociedades médicas ou associações de pacientes. A Sanofi Medley questionou a não inclusão do dupilumabe na análise. Foi respondido que a reunião que definiu a pergunta de pesquisa ocorreu em março de 2019, antes do registro do dupilumabe, em fevereiro de 2020. Foi informado que as participações de sociedades médicas, fundação e associações de pacientes na CP produziram extensas contribuições, que destacaram: a necessidade de tratamentos para os diferentes fenótipos da asma grave; recomendações de outras diretrizes; questionamentos acerca de termos e definições no Relatório; apresentação de novas evidências, que não preenchiam os critérios de inclusão da pergunta de pesquisa; e questões relacionadas à avaliação econômica (AE). A GSK, fabricante do mepolizumabe, anexou um dossiê completo com alguns estudos (um já estava inserido no Relatório e os demais não preenchiam os critérios de inclusão da pergunta de pesquisa) e discutiu aspectos sobre o perfil dos pacientes, a elegibilidade para as terapias com imunobiológicos e as recomendações de diretrizes de tratamento e de algumas agências de avaliação de tecnologias em saúde que incorporaram o mepolizumabe. A AstraZeneca, fabricante do benralizumabe, anexou documento contendo informações adicionais sobre a asma e o benralizumabe, necessidades não atendidas e avaliações sobre o conteúdo do Relatório, além de alguns estudos (alguns já estavam incluídos no Relatório e os demais não preenchiam os critérios de inclusão da pergunta de pesquisa). As participações que trataram da avaliação econômica (AE) e do impacto orçamentário (IO) destacaram: elegibilidade para utilização dos medicamentos, possível redução de custo ao SUS com tratamento de resgate, atendimentos médicos e hospitalização e questionamentos sobre o método de estimativa da população no IO. A GSK propôs uma redução de preço do mepolizumabe, de R\$ 2.907,87 (dois mil e novecentos e sete reais e oitenta e sete centavos) para R\$ 1.500,00 (um mil e quinhentos reais), impactando no custo anual de tratamento, de R\$ 37.802,31 (trinta e sete mil oitocentos e dois reais e trinta e um centavos) para R\$ 19.500,00 (dezenove mil e quinhentos reais). A AstraZeneca destacou que não foi considerada a redução do número de doses de benralizumabe a partir do segundo ano de tratamento, o que reduziria o custo anual de R\$ 74.187,68 (setenta e quatro mil e cento e oitenta e sete reais e sessenta e oito centavos) para R\$ 60.277,49



(sessenta mil e duzentos e setenta e sete reais e quarenta e nove centavos) e propôs uma nova estimativa populacional. Foi elaborado novo IO, considerando ajustes populacionais, cerca de 2.800 (dois mil e oitocentos) anuais, e custos de tratamento. Os valores variaram de aproximadamente R\$ 110.000.000,00 (cento e dez milhões de reais) a cerca de R\$ 275.000.000,00 (duzentos e setenta e cinco milhões de reais) ao final de cinco anos em provável incorporação de mepolizumabe. Com provável incorporação de benralizumabe, a variação foi de aproximadamente R\$ 360.000.000,00 (trezentos e sessenta milhões de reais) a cerca de R\$ 890.000.000,00 (oitocentos e noventa milhões de reais) ao final de cinco anos. No cenário de incorporação das duas tecnologias, os valores variaram de aproximadamente R\$ 235.000.000,00 (duzentos e trinta e cinco milhões de reais) a cerca de R\$ 582.000.000,00 (quinhentos e oitenta e dois milhões de reais) ao final de cinco anos. As variações nestes valores dependeram do percentual de difusão (30% a 100%) das tecnologias. Como limitações, foram pontuados a nova estimativa populacional, o uso restrito de custos dos medicamentos e a incerteza da demanda nacional. A AstraZeneca enviou uma proposta da realização de um estudo de vida real, em caso de incorporação do benralizumabe, com o objetivo de avaliar as taxas de exacerbações e hospitalizações. Entre as contribuições de experiência ou opinião, 35% concordaram com a recomendação preliminar (apenas em uma foi possível constatar uma real concordância), 4% não concordaram nem discordaram e 61% discordaram. A maioria foi de pessoa física, e os profissionais da saúde apresentaram maior número de participações, seguido por pacientes. Como aspectos positivos da tecnologia, foram destacadas a diminuição das exacerbações, das idas ao pronto-socorro, das hospitalizações, do uso de corticosteroide e da ausência no trabalho, além da melhora na qualidade de vida e na respiração. Como aspectos negativos, foram destacados o preço elevado, a dificuldade de acesso, a necessidade de aplicação subcutânea e as reações cutâneas neste local. Na sequência, a representante da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) declarou o seu conflito de interesses e discorreu acerca da asma grave e do quanto estes pacientes utilizam o sistema de saúde, dos avanços na compreensão da fisiopatologia da inflamação e do surgimento de fármacos que atuam especificamente nos mediadores inflamatórios ou nos seus receptores, como é o caso do mepolizumabe e do benralizumabe, que agem na via da interleucina-5 (IL-5), e do percentual de pacientes com asma grave eosinofílica não controlada que são realmente elegíveis para o tratamento com estes imunobiológicos, correspondendo a cerca de 0,8% dos pacientes com asma no Reino Unido. Considerou que as evidências apresentadas no Relatório são robustas, mas apresentou dois estudos observacionais realizados no Reino Unido que apontaram redução nas exacerbações e no uso de corticoides orais entre os usuários de mepolizumabe e benralizumabe. Destacou que



a pergunta de pesquisa no Relatório não considerou, especificamente, a população com asma alérgica eosinofílica grave não controlada. Enfatizou que o uso de beta-adrenérgico de longa ação mais corticoide inalatório disponível no Componente Especializado é o tratamento padrão para asma grave e que nem todos estes pacientes possuem indicação para utilizar mepolizumabe ou benralizumabe. Estimou que o número de elegíveis seria de aproximadamente 8.000 (oito mil) pacientes no Brasil, considerando as limitações de se extrapolar dados epidemiológicos internacionais. Por fim, comunicou que a SBPT se posiciona a favor da incorporação de benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma grave eosinofílica refratária em pacientes com idade de 18 ou mais anos. Posteriormente, o Plenário discutiu questões como: (i) a possibilidade de perda de eficácia do benralizumabe e do mepolizumabe ao longo do tempo de uso, momento em que foi informado que existem estudos sugerindo que não; (ii) as duas tecnologias avaliadas agem na via da IL-5, mas que não foram encontrados estudos que as comparassem; (iii) as evidências são de alta qualidade e foram favoráveis ao benralizumabe e ao mepolizumabe, no que tange à redução de exacerbações e internações hospitalares; (iv) a ausência de nova AE considerando os novos custos de tratamento com as tecnologias; (v) a nova estimativa populacional de elegíveis ao uso de benralizumabe e mepolizumabe, inferior àquela projetada na apreciação inicial; e (v) que o novo IO apresentou redução nos valores estimados, após novos parâmetros populacionais e de custos, que se basearam nas contribuições da CP e sugerem incertezas quanto ao número real destes pacientes. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, recomendar a incorporação do mepolizumabe para o tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave refratária conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde e recomendar a não incorporação do benralizumabe para o tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave refratária. Consideraram-se as evidências de boa qualidade da eficácia do benralizumabe e do mepolizumabe quanto à redução nas exacerbações e nas internações hospitalares; a nova projeção de pacientes elegíveis para o tratamento com estes medicamentos; a redução de preço proposta pela empresa para o mepolizumabe durante a consulta pública; e o novo impacto orçamentário estimado após os novos parâmetros populacional e de custo. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 608/2021.



**Flucitosina para tratamento da meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose.**

**Tecnologia:** Flucitosina.

**Indicação:** Meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose.

**Origem da Demanda:** Incorporação.

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – SVS/MS.

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec, à sua 95ª Reunião Ordinária, no dia 03 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, no SUS. Os membros da Conitec consideraram que a flucitosina associada à anfotericina B possui eficácia superior e segurança semelhante à monoterapia com anfotericina B.

**Consulta Pública (CP) nº 16/2021:** Disponibilizada no período de 18/03/2021 a 06/04/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 16/2021:** Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**ATA:** Foram recebidas 80 contribuições, sendo 47 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 33 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Destas, 76 concordaram, uma não concordou nem discordou e três discordaram. Os assuntos mais citados foram: eficácia da flucitosina; diminuição da mortalidade; redução do tempo de tratamento e hospitalização; diminuição de complicações; redução dos custos hospitalares; oferta de uma alternativa terapêutica mais eficaz; relevância da incorporação da flucitosina; alinhamento com as recomendações da OMS e de outras diretrizes internacionais; e indisponibilidade da flucitosina no mercado brasileiro. Além disso, um membro da Conitec questionou sobre a aquisição e fornecimento do medicamento, se seria de responsabilidade dos próprios hospitais. Em seguida, uma técnica da SVS/MS esclareceu que a flucitosina será adquirida pelo próprio Ministério da Saúde e fornecida às instituições que tratam os pacientes após análise de cada caso. Ao final, o Plenário da Conitec entendeu que não houve mudança em seu entendimento sobre o tema, fazendo com que sua recomendação preliminar fosse mantida. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 609/2021.

**Teste diagnóstico, point of care, de Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay (CrAg LFA) para detecção de infecção por Cryptococcus e diagnóstico de meningite criptocócica em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV).**

**Tecnologia:** *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA).

**Indicação:** Diagnóstico qualitativo ou semiquantitativo dos antígenos de polissacarídeos capsulares de *Cryptococcus* (*Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gatti*).

**Origem da Demanda:** Incorporação.

**Demandante:** Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS).

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec, à sua 95ª reunião ordinária, realizada no dia 03 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do teste *point of care* de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para rastreamento de infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) com CD4+  $\geq 200$  células/mm<sup>3</sup> e diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV independente da contagem de células CD4+. O teste será adquirido de forma centralizada pelo Ministério da Saúde e distribuído pela Secretaria de Vigilância em Saúde. Os membros do plenário concordaram, a partir das evidências apresentadas que o teste diagnóstico é custo-efetivo, tem baixo impacto orçamentário e, além disso, foi considerado um teste de fácil aplicação na prática clínica, superando os testes já disponíveis, utilizados como comparadores. A matéria foi disponibilizada à consulta pública.

**Consulta Pública (CP) nº 18/2021:** Disponibilizada no período de 18/03/2021 a 06/04/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 18/2021:** Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**ATA:** A técnica do DGITIS apresentou a recomendação preliminar da Conitec, favorável à incorporação do teste, seguindo de uma contextualização das evidências clínicas e econômicas. Decorrente da CP, foram recebidas 82 contribuições, sendo 45 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 38 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. No formulário técnico-científico apenas duas contribuições foram discutidas, uma vez que foram identificadas contribuições em branco (n = 20), de

experiência ou opinião, desprovidas de teor científico ou sem referência na literatura (n = 22) ou contribuição referente a outra Consulta Pública (n = 1), enviada por meio do formulário errado. Ambas argumentaram a favor da recomendação preliminar da Conitec e reiteraram a motivação acerca da evidência clínica da tecnologia com destaque para a elevada letalidade da criptococose, que poderia reduzir com a incorporação do teste, considerando a detecção precoce da infecção criptocócica. Já no formulário de contribuições de experiência ou opinião, um total de 38 contribuições foi recebida, no entanto, apenas 12 foram discutidas, uma vez que foram identificadas contribuições em branco (n = 16) ou contribuição referente ao conteúdo de outra Consulta Pública, aberta no mesmo período no *site* da Conitec (n = 10). Entre as contribuições analisadas, uma discordou e 11 concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, favorável à incorporação da tecnologia. A contribuição que discordou da recomendação preliminar argumentou a favor da disponibilização do teste CRAG-LFA não apenas para PVHIV, mas para todos os pacientes suspeitos infectados por *Cryptococcus*. Por outro lado, as contribuições a favor da recomendação preliminar reiteraram alguns temas já discutidos no Relatório, relacionados às vantagens da incorporação do teste diagnóstico, a saber: otimização do tempo para o diagnóstico da doença e redução de gasto com recursos para tratamento; maior sensibilidade e especificidade; maior estabilidade do teste, sem necessidade de rede de frios; e viabilidade de implantação. Sete anexos foram recebidos com as contribuições; no entanto, cinco não contemplam a pergunta PICO de pesquisa, uma se trata de carta enviada pela Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, com parecer favorável à recomendação preliminar, e um estudo já contemplado no relatório de recomendação (Vidal et al., 2018). Após a apresentação do material, um membro do plenário sugeriu que o termo “rastreamento da infecção” fosse substituído no relatório por “detecção da infecção”, sob argumentação de que rastreamento se daria para toda a população, enquanto o segundo termo seria mais apropriado, considerando que a detecção seria para determinada população, preconizada na recomendação. Não foram feitos novos questionamentos e concluiu-se que não houve motivação para alterar a recomendação preliminar da Comissão. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação, no SUS, do teste *point of care* de *Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay* (CRAG-LFA) para detecção de infecção por *Cryptococcus* em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) com CD4+  $\geq$ 200 células/mm<sup>3</sup> e diagnóstico de meningite criptocócica em PVHIV independente da contagem de

células CD4+, conforme Protocolos Clínicos de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 610/2021.

### **Tenofovir alafenamida (TAF) para tratamento da hepatite B.**

**Tecnologia:** Tenofovir alafenamida Vemlidy®.

**Indicação:** Tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), sem cirrose ou com cirrose compensada.

**Origem da Demanda:** Incorporação.

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI/SVS/MS).

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec, à sua 95ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do tenofovir alafenamida para o tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), sem cirrose ou com cirrose compensada. Os membros do plenário concluíram, a partir das evidências apresentadas que o medicamento tem baixo impacto orçamentário e é conveniente para os pacientes previamente tratados com lamivudina, com resistência ao fumarato de tenofovir desproxila (TDF) e ao entecavir (ETV). A matéria foi disponibilizada à consulta pública.

**Consulta Pública (CP) nº 20/2021:** Disponibilizada no período de 22/03/2021 a 12/04/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 20/2021:** Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**ATA:** Foram recebidas 550 contribuições, sendo 64 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 486 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio. As contribuições recebidas destacaram as vantagens clínicas do uso do TAF, considerando o aumento da proteção renal e óssea. Não foram adicionadas referências que alterassem a análise da evidência apresentada no relatório. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS do tenofovir alafenamida

para tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B (HBV). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 611/2021.

**Alfa-*l*glicosidase, terapia de reposição enzimática, para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Pompe de Início Tardio (DPIT).**

**Tecnologia:** Alfa-*l*glicosidase (MYOZYME®).

**Indicação:** Doença de Pompe de início tardio.

**Origem da Demanda:** Ampliação de uso para Doença de Pompe de início tardio.

**Demandante:** SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Pelo exposto, o Plenário da Conitec, à 95ª Reunião Ordinária, no dia 3 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da alfa-*l*glicosidase, terapia de reposição enzimática, para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT). Os membros da Conitec entenderam que, apesar dos benefícios do tratamento, há grande fragilidade nas evidências a um custo alto de tratamento.

**Consulta Pública (CP) nº 14/2021:** Disponibilizada no período de 18/03/2021 e 06/04/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 14/2021:** Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**ATA:** Inicialmente, a empresa demandante apresentou as considerações acerca da doença e da tecnologia em pauta. Médico especialista na doença apresentou os impactos da doença de Pompe no paciente, tais como, fraqueza muscular, perda de funções motoras, necessidade de suporte para deambular e elevada morbimortalidade. Pontuou que as causas mais comuns de mortes são insuficiência respiratória e complicações associadas. Segundo o médico, o impacto da doença pode promover a desestabilização da função pulmonar, o que pode influenciar na mortalidade. Após as considerações sobre a doença e o medicamento, o representante da Sanofi apresentou o novo preço proposto pela empresa, com um desconto de 22% do preço praticado em compras públicas e 49% do preço fábrica. De acordo com o representante, o impacto com o cenário atual com alfa-*l*glicosidase, em cinco anos, seria de R\$ 453.483.159,00. Foram reforçados alguns critérios de uso e interrupção do tratamento internacionais e o impacto orçamentário, caso fossem adotados esses critérios, hoje não estabelecidos no Sistema Único de Saúde (SUS). Com a adoção destes, haveria uma economia de cerca de R\$ 113 milhões de reais. Ao final, sintetizou os benefícios do medicamento com a possível ampliação de uso no SUS. Após as apresentações, o plenário questionou sobre a estabilização da função pulmonar e



se o novo preço seria para toda a população com doença de Pompe. Foi respondido que o medicamento estabiliza a função pulmonar, mas cada paciente responde de forma individualizada, visto que são diagnosticados em diferentes fases da doença, e progressões. Quanto ao preço, o representante da indústria explicou que este seria estendido também para pacientes com doença de Pompe de início precoce. Outro questionamento feito ao médico foi sobre se o mesmo já teve experiência com algum paciente que suspendeu a medicação. Ele explanou que na atualidade há barreiras na suspensão devido à falta de critérios estabelecidos em Protocolos. Foi discutido também o que seriam pacientes bons e maus respondedores ao medicamento. Apresentou-se que as respostas ao tratamento são definidas por desfechos do ensaio clínico, como capacidade vital forçada, teste de caminhada e capacidade de fazer exercícios.

Posteriormente, iniciou-se a apresentação das contribuições dadas à consulta pública, na qual foram recebidas 1.199 contribuições, sendo 222 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 977 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. A técnica apresentou que houve opiniões e relatos de experiência com o medicamento em tela e que todas as opiniões gerais foram desfavoráveis à recomendação preliminar da Conitec. Os principais temas presentes nas contribuições foram referentes: à eficácia comprovada do tratamento; ao ganho na qualidade de vida; à modificação da história natural da doença; e a ser o único medicamento com registro para tratamento da doença. Pontuou que foram recebidas várias referências de artigos científicos, mas nenhuma foi adicionada às evidências por não atenderem à pergunta PICO ou em razão de já estarem incluídas no Relatório. Houve também a apresentação dos dados de impacto orçamentário com o novo preço proposto pelo demandante. Ao final, foram apresentadas as experiências positivas e negativas com o medicamento experimentadas por pacientes, familiar, amigo ou cuidador e profissional da saúde. Após a apresentação, os membros do Plenário discutiram sobre a população contemplada no impacto orçamentário, que a economia seria com os pacientes de doença de Pompe tardia e que com a redução do preço poderia haver uma redução maior se incluísse a população com Pompe de início precoce. Houve discussões sobre os critérios de interrupção do tratamento e sobre a fragilidade da premissa de economia com a ampliação de uso, pois este cenário poderia não ser a curto prazo devido ao processo de mudança da via judicial para a via Protocolo Clínico, bem como discussões sobre a custo-efetividade elevada à baixa qualidade das evidências. Os membros do Plenário concluíram que não foram adicionadas à consulta pública referências e argumentação suficiente para modificar a recomendação preliminar. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.





**Recomendação:** Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação da terapia de reposição enzimática para o tratamento da Doença de Pompe de início tardio. A plenária entendeu que não houve evidências adicionais à consulta pública e não houve mudança nas conclusões observadas anteriormente para os desfechos considerados. A Conitec considerou que os benefícios apresentados nas evidências de eficácia são de baixa qualidade metodológica associada e confiabilidade além de ainda apresentar um alto custo. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 612.

**Dicloridrato de sapropterina para tratamento de pacientes com fenilcetonúria a partir de cinco anos.**

**Tecnologia:** Dicloridrato de Sapropterina.

**Indicação:** Tratamento da fenilcetonúria em pacientes acima de 5 anos de idade.

**Origem da Demanda:** Incorporação (Ampliação).

**Demandante:** BioMarin Brasil Farmacêutica LTDA.

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário a Conitec, à sua 95ª reunião ordinária, realizada no dia 03 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do dicloridrato de sapropterina para fenilcetonúria em crianças acima de 5 anos de idade. Considerou-se que, após apreciação inicial do parecer técnico-científico, as evidências deixam dúvidas quanto ao benefício na efetiva melhora na qualidade de vida e em aspectos neuropsicológicos. Foi solicitado para a reunião seguinte um especialista no assunto para melhor entendimento dos benefícios da tecnologia. Além disso, em relação ao modelo econômico apresentado pelo demandante, há quantidade considerável de incertezas nos parâmetros utilizados na modelagem. A matéria foi disponibilizada à consulta pública.

**Consulta Pública (CP) nº 22/2021:** Disponibilizada no período de 22/03/2021 a 12/04/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 22/2021:** Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**ATA:** A apresentação do demandante teve a participação de médicos especialistas e com experiência no atendimento de pacientes com fenilcetonúria, que relataram como é o atendimento desses pacientes, levantando a discussão sobre a dificuldade do acesso a comida e aos suplementos alimentares para o controle da doença e a importância da tecnologia em

aliviar a restrição alimentar que a doença acarreta. Além disso, também foi apresentado o quadro de paciente com alteração cognitiva e quanto se esperava que a tecnologia poderia ajudá-lo. A demandante “BioMarin” também apresentou nova proposta econômica, que aumentou o índice da RCEI, mas diminuiu o impacto orçamentário de forma significativa. Posteriormente, o técnico iniciou a apresentação, mostrando a descrição em tópicos principais das 2.098 contribuições, e fez uma breve explanação das respostas do demandante aos pontos levantados pelo relatório inicial. As contribuições de evidências anexadas já estavam incluídas no relatório ou não estavam adequadas ao contexto da pergunta PICO e, portanto, não houve adição de evidências além das já analisadas. O novo modelo econômico apresentado pelo demandante, com aumento da dose para 20mg/kg/dia e o teste de responsividade de dois dias com doação da sapropterina para realização do teste, alterou o RCEI para R\$ 1.516.506,09/QALY e gerou uma diminuição do impacto orçamentário incremental, variando entre os cenários de R\$ 100.551.356,00 a R\$ 186.047.459,45, ao longo de cinco anos. Além disso, foi apresentado o resumo das contribuições de experiências e opiniões, as quais podem ser resumidas nos tópicos de melhora da qualidade de vida por meio de um afrouxamento na dieta alimentar da vida social dos envolvidos com a doença, entre pacientes, familiares e cuidadores. Após ambas as apresentações, a plenária entendeu que não houve alteração nas evidências já discutidas e que, mesmo com a proposta econômica alterada a RCEI, se manteve em patamares elevados. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do dicloridrato de sapropterina para o tratamento da fenilcetonúria acima de 5 anos de idade. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 614/2021. Os membros da Conitec consideraram que apesar das evidências serem de alta qualidade, os estudos são pequenos e com ênfase em desfecho intermediário. Desta forma, o valor incremental em relação ao benefício demonstrado ficou em valor elevado como demonstrado pela análise econômica.

**Canabidiol 200mg/ml para tratamento de epilepsias refratárias da criança e do adolescente ao tratamento convencionais.**

**Tecnologia:** Canabidiol isolado (THC < 0,2%).

**Indicação:** Crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléticos.

**Origem da Demanda:** Incorporação.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Plenário consideraram que as evidências disponíveis incluíram poucos pacientes e apresentaram benefício clínico questionável, aumento relevante de eventos adversos e suspensão do tratamento, com resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados. Assim, os membros do Plenário deliberaram que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do Canabidiol Prati-Donaduzzi 200mg/ml para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsias refratárias aos tratamentos estabelecidos.

**Consulta Pública (CP) nº 12/2021:** Disponibilizada no período de 22/03/2021 a 31/03/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 12/2021:** Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**ATA:** Iniciou-se a apresentação informando sobre a autorização de uso pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio da RDC 327/2019, e que os produtos de cannabis não apresentam dados de comprovação de eficácia e segurança e que o prazo da autorização é de cinco anos improrrogáveis, além de que os preços dos produtos de cannabis não são regulados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e que não foram encontradas compras públicas de produtos de cannabis. O preço proposto para incorporação do frasco de 30mL de solução de canabidiol (200mg/mL) é de R\$ 1.850,41, gerando um custo anual médio de R\$ 74.865,00. Informou-se que já há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Epilepsia e que 30% dos pacientes são refratários ao tratamento medicamentoso. Estes pacientes têm como alternativa o tratamento cirúrgico ou a estimulação do nervo vago, de modo que o canabidiol seria uma alternativa para estes tratamentos. Foram avaliados três estudos randomizados de pacientes com síndromes raras e seis estudos observacionais. Os principais resultados apresentados foram: diminuição em 50% da frequência de crises epiléticas; frequência de eventos adversos; e frequência de interrupção do tratamento devido a eventos adversos. A avaliação econômica indicou benefício clínico para os pacientes, RCEI por crise evitada de R\$ 1,6 mil e QALY ganho de R\$ 3,6 milhões. Considerando o grau da incerteza das evidências, não se confirma o benefício clínico tanto para crises evitadas quanto para QALY ganho. O impacto orçamentário seria de R\$ 80 milhões no primeiro ano e R\$ 416 milhões em cinco anos. Apesar de reconhecer uma demanda não atendida, especialmente para pacientes com as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, houve uma série de questões que desfavorecem a incorporação, uma vez que a evidência disponível incluiu poucos pacientes, benefício clínico

questionável, aumento de eventos adversos e suspensão do tratamento, com resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados. Foram recebidas 4.661 contribuições, sendo 779 pelo formulário técnico-científico e 3.882 pelo formulário de experiência ou opinião. Entre as contribuições técnico-científicas, 768 foram de pessoa física (84 pacientes, 117 familiar, amigo ou cuidador, 295 de profissional da saúde e 272 interessados no tema) e 11 pessoas jurídicas (7 empresas, 1 Secretaria Estadual de Saúde, 1 associação de pacientes e 2 outros). As contribuições de experiência ou opinião, foram 3.874 de pessoa física (468 pacientes, 860 familiares, amigos ou cuidadores, 358 profissionais da saúde e 2.168 interessados no tema) e 8 (oito) pessoas jurídicas (3 empresas, 3 de associação de pacientes e 2 outros). Chamou-se a atenção para a predominância de pessoas do sexo masculino, mais ainda notadamente em caso de uma tecnologia indicada para tratamento de crianças. Os argumentos contrários à incorporação podem ser sintetizados em: ausência de estudos clínicos com o produto, precedente de avaliação pela Conitec de produtos sem comprovação de eficácia e segurança junto à Anvisa, benefício superior de formulações que mantenham a composição original da planta (efeito comitiva), monopólio em caso de incorporação de produto único, custo do produto comparado à importação e produção domiciliar e subestimativa do tamanho da população-alvo. A argumentação favorável à incorporação apontou: a provável redução do preço com a entrada de novos produtores, expectativa de que fitoterápicos apresentariam menor frequência de eventos adversos, o entendimento de que as evidências científicas apresentadas seriam suficientes para comprovação de eficácia e segurança, a inclusão de estudos pré-clínicos e a suposta maior consistência e qualidade de um produto industrial. Foram recebidos relatos de experiências positivas e negativas com o canabidiol; dentre as positivas, destaca-se a diminuição da frequência de crises, redução de dor, melhora de humor; os efeitos negativos apontados incluem nenhum efeito adverso, sonolência e custo de aquisição. Os produtores de canabidiol isolado não apresentaram contribuições à consulta pública, não foram indicadas novas evidências científicas e observou-se receptividade positiva à disponibilização pelo SUS de produtos à base de cannabis, mas não como canabidiol isolado e comercializado exclusivamente por uma única indústria farmacêutica. O Plenário da Conitec questionou que o produto ainda não é registrado como medicamento na Anvisa, sendo que o medicamento ainda está em estudo e que há pouca evidência. Foi esclarecido que está discussão já tinha acontecido no Conselho Federal de Medicina, e que o CFM identificou a necessidade de um cadastro de pacientes beneficiários e prescritores, pois o canabidiol é utilizado tem muitas indicações. Foi ressaltado que ainda restam muitas incertezas pois ainda se trata de estudos preliminares, restando dúvidas quanto à eficácia, à magnitude do efeito, ao intervalo de confiança muito

amplo se o efeito for verdadeiro, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário. São muitas apresentações, de modo que os estudos apresentados deveriam ser somente de produtos similares. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do Canabidiol para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária aos tratamentos convencionais, no SUS. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 616/2021.

### **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retinopatia Diabética**

**Solicitação:** Elaboração de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE).

**Recomendação inicial:** Os membros presentes à 94ª reunião do Plenário da Conitec, realizada nos dias 03 e 04 de fevereiro de 2021, deliberaram, por unanimidade, por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retinopatia Diabética.

**Consulta Pública (CP) nº 13/2021:** Disponibilizada no período de 22/02/2021 a 15/03/2021.

**ATA:** A minuta do PCDT foi apresentada por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS). A pauta também foi acompanhada por um especialista no tema, que participou do processo de elaboração do Protocolo. Foram recebidas 665 contribuições públicas, sendo 646 (97%) de pessoa física e 19 (3%) de pessoa jurídica. Na avaliação geral do Protocolo, a maioria das contribuições considerou o texto como muito bom (n=564; 85%), 88 (13%) como bom e 7 (1%) como regular. Entre as contribuições de pessoa física, 228 foram de interessados no tema (35%); 209 (32%) de profissional da saúde; 113 (18%) de familiar, amigo ou cuidador e 96 (15%) de paciente. Contextualizou-se que foram feitas contribuições para as seções de diagnóstico, critérios de inclusão e exclusão, tratamento, fármacos, monitoramento e regulação. Nos critérios de exclusão, foi solicitada a retirada do item 7.1 sobre critérios de exclusão para terapia anti-VEGF, sendo informado que este item é desnecessário por estar contido nos critérios de exclusão geral (7. Critérios de exclusão) e não acrescentar informação adicional ao texto. Foi realizada modificação, e o item 7.1 (critérios de exclusão para terapia anti-VEGF) foi retirado do texto. Na sessão sobre tratamento, foi solicitada



a inclusão no Protocolo de nova indicação terapêutica (retinopatia diabética proliferativa) para pacientes que utilizam ranibizumabe, porém foi informado na apresentação que o ranibizumabe foi incorporado ao SUS apenas para o tratamento de pacientes com edema macular diabético (EMD). Foi solicitada a inclusão do bevacizumabe no Protocolo, porém o medicamento não possui indicação aprovada em bula no Brasil para o tratamento do edema macular diabético. Foi solicitada a inclusão do implante biodegradável de dexametasona para o tratamento do edema macular diabético, porém foi lembrado que o implante biodegradável de dexametasona não foi incorporado no SUS, conforme detalhado no Relatório de Recomendação nº 575 de novembro de 2020, da Conitec. Foi ressaltado na apresentação que nova avaliação do implante biodegradável de dexametasona poderá ser realizada, desde que haja novas evidências ou novas indicações de uso, e, caso seja incorporado, poderá ser recomendado em uma nova atualização do PCDT. Foi solicitada correção no parágrafo sobre tratamento medicamentoso com corticosteroides, sendo ressaltado que o texto afirma que “o uso de corticoesteroides intravítreo não é recomendado no tratamento do edema macular diabético”. À consulta pública, foi levantado que essa afirmação é ampla e generaliza e que a decisão de não recomendação de incorporação de dexametasona foi específica para um perfil de pacientes e fase do tratamento. Ainda na sessão sobre tratamento medicamentoso com corticosteroides, foi solicitada a contextualização do motivo de não recomendação da Conitec para a inclusão do implante biodegradável de dexametasona. Foi solicitada a correção no texto sobre anti-VEGF de menor custo, sendo destacado que o modelo de custo-minimização apresentado pela demandante para incorporação do ranibizumabe baseou-se em premissas desiguais para cada anti-VEGF, tornando seu resultado enviesado em favor de ranibizumabe. Foi manifestado que há discordância da conclusão apresentada pela Conitec com relação ao ranibizumabe ser uma alternativa poupadora de recursos quando comparada ao aflibercepte, para o tratamento de pacientes adultos com EMD. Foi realizada modificação e o trecho sobre a avaliação econômica dos anti-VEGF foi retirado. Na sessão sobre monitoramento foi solicitado pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) a alteração no texto sobre a forma de disponibilização do aflibercepte, a fim de contemplar com clareza e objetividade de que forma se dará o acesso ao medicamento. Foi realizada modificação no texto e ressaltado que tanto aflibercepte como ranibizumabe foram incorporados para o tratamento de pacientes com edema macular diabético, no âmbito do SUS, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e serão ofertados via assistência oftalmológica no SUS. Ao final da apresentação foram apresentadas informações complementares por um especialista no tema, sendo manifestada a discordância da não incorporação do implante biodegradável de





dexametasona. O especialista apresentou seu posicionamento para justificar a incorporação dos corticosteroides e afirmou que a opinião da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo é que o aflibercepte, ranibizumabe e implante biodegradável de dexametasona sejam incorporados e usados no tratamento do EMD. O especialista sugeriu que no tópico 8.4.2.3. sobre tratamento medicamentoso com corticosteroides, seja retirado do texto a expressão “neste protocolo o uso de implante biodegradável de dexametasona intravítreo não está recomendado no tratamento do edema macular diabético”, e que o texto descreva apenas que o implante de dexametasona não foi incorporado e que sejam descritos os motivos para a não incorporação. Essa sugestão foi acatada pelo Plenário. Foi sugerido pela representante da SAES que, em relação ao exame de Tomografia de Coerência Óptica, seja explicado na resposta à consulta pública que a quantidade máxima não é de um procedimento por ano, mas que o procedimento é registrado por meio da Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC), com quantidade máxima igual a 1 mensal, sem qualquer menção acerca do número de meses, este definido no Protocolo. A representante da SAES solicitou que, na parte do esquema de administração, seja retirado do texto a frase que descreve que os esquemas de administração foram descritos de forma conceitual, e que seja reescrito ressaltando que as posologias descritas no Protocolo estão adequadas as diversas necessidades possíveis, conforme o perfil do paciente e a autonomia do médico.

**Recomendação:** Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da Retinopatia Diabética. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 613/2021.

**Secuquinumabe para tratamento da artrite psoríaca ativa em pacientes adultos na primeira etapa de terapia biológica.**

**Tecnologia:** Secuquinumabe.

**Indicação:** Tratamento de pacientes adultos com artrite psoríaca, em primeira linha de tratamento.

**Origem da Demanda:** Ampliação de uso.

**Demandante:** Novartis.

**Recomendação preliminar da Conitec:** O Plenário da Conitec, à sua 94ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de fevereiro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar não favorável à ampliação de uso do

secuquinumabe como primeira linha de tratamento biológico para pacientes com artrite psoriásica. Considerou-se, entre outros fatores, que o secuquinumabe continua com preço de tratamento superior ao do adalimumabe, no cenário esperado, no qual 60% dos pacientes utilizarão o secuquinumabe de 300 mg e 40% dos pacientes estarão em uso da dose de 150 mg.

**Consulta Pública (CP) nº 09/2021:** Disponibilizada no período de 22/02/2021 a 15/03/2021.

**Apresentação das contribuições dadas à CP nº 09/2021:** Feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**ATA:** Nenhum dos presentes declarou ter conflito de interesses sobre o tema. Destaca-se que se trata de informações adicionais do uso do secuquinumabe para a primeira linha de tratamento biológico em pacientes com artrite psoriásica, após recomendação preliminar não favorável, em deliberação ocorrida no Plenário da Conitec, à sua 94ª Reunião Ordinária, em 03 de fevereiro de 2021. Foi apresentado o resultado do procedimento de compra (pregão eletrônico) realizado em 14/04/2021 pelo Ministério da Saúde para a aquisição do medicamento adalimumabe, no qual o preço do adalimumabe foi de R\$ 180,00, uma redução de quase 60%, em relação ao valor de aquisição anterior, utilizados nas avaliações econômicas do demandante. Dessa forma, o tratamento com o secuquinumabe continuou mais caro que o do adalimumabe. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, a não recomendação da ampliação do uso do secuquinumabe como primeira linha de tratamento biológico para pacientes com artrite psoriásica. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 615/2021.

**Selexipague para o tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP, Grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA ou PDE5-i, como alternativa a iloprosta.**

**Tecnologia:** Selexipague (Uptravi®).

**Indicação:** Hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) em classe funcional III.

**Demandante:** Janssen-Cilag Farmacêutica.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), do Ministério da Saúde.



**ATA:** A apresentação iniciou contextualizando os aspectos clínicos e epidemiológicos da hipertensão arterial pulmonar (HAP) e suas particularidades, ressaltando que é uma doença rara e conta com um PCDT de 2014 em fase de atualização. O demandante selecionou em revisão sistemática da literatura um Estudo Clínico Randomizado (ECR), considerada a melhor evidência disponível de selexipague *versus* placebo, quatro análises post-hoc e cinco meta-análises. No relatório de avaliação crítica, foi adotada uma conduta mais conservadora do ponto de vista metodológico. No relatório produzido internamente por demanda da SCTIE, foram selecionadas três revisões sistemáticas com meta-análises, sendo uma delas de estudos com acréscimo de busca na base de dados Embase. Na avaliação crítica, foi excluída uma meta-análise por não contemplar adequadamente a pergunta PICO. O ECR GRIPHON e suas análises post-hoc demonstram eficácia do selexipague e segurança para HAP em monoterapia e em terapia combinada. As meta-análises apontam que não houve diferença estatisticamente significativa que demonstrem a superioridade ou a inferioridade do selexipague e do iloprosta e que se infere uma eficácia semelhante por serem medicamentos da mesma classe terapêutica. Foi destacado que esses estudos são de fraca evidência, pois os estudos de origem são muito heterogêneos e com desfechos avaliados diferentes. Foi comentado que agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) internacionais recomendaram o uso de selexipague em terapia combinada, porém não há análise disponível no NICE. As análises de impacto orçamentário apresentadas demonstraram para o cenário de selexipague *versus* iloprosta que a incorporação de selexipague é mais onerosa para o SUS do que os custos com iloprosta, com um impacto de aproximadamente R\$ 16,6 milhões no primeiro ano de incorporação, totalizando um incremento de R\$ 67,9 milhões em cinco anos, se a taxa de difusão for de até 70%. Foram realizadas análises com taxa de difusão de até 95%, alcançando um incremento de R\$ 72,5 milhões em cinco anos. O monitoramento do horizonte tecnológico (MHT) foi apresentado por técnico do DGITIS/SCTIE/MS, mostrando alguns medicamentos em desenvolvimento para HAP no grupo I. Após, houve apresentação da perspectiva do paciente feita por uma mulher jovem com HAP, que destacou a importância que o uso do selexipague em combinação tripla teve na evolução da sua doença. Ressaltou que era candidata a transplante de pulmão e conseguiu reduzir a classe funcional da sua doença para nível II após a inserção do selexipague no seu tratamento. Os membros da Conitec relataram a importância de se avaliar alternativas para o tratamento da HAP e destacaram que serão avaliadas as terapias triplas na atualização do PCDT que está em andamento. Destacaram que as evidências do selexipague parecem ser eficazes nos estudos, mas que não demonstram o benefício clinicamente relevante de forma clara. Como ambas tecnologias demonstram ser equivalentes pela classe terapêutica, a diferença maior está

no valor do tratamento, sendo o selexipague mais oneroso para o SUS. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, do selexipague.

#### **Membros do Plenário – 6 de maio de 2021**

**Presentes:** ANS, Anvisa, CFM, CNS, CONASEMS, CONASS, SAES, SAPS, SCTIE, SESAI, SGTES e SVS.

**Ausente:** SE.

#### **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase**

**Solicitação:** Atualização de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE)

**Origem da demanda:** Incorporação do risanquizumabe

**ATA:** O protocolo foi apresentado por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS). Contextualizou-se que o PCDT está em processo de atualização devido à incorporação do risanquizumabe para o tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 40, de 18 de setembro de 2020. Após o período de elaboração do documento, este foi apresentado na 88ª Reunião da Subcomissão Técnica de PCDT, realizada em abril de 2021, e assim encaminhado para apreciação da Conitec. A técnica do DGITIS informou que houve atualização nas sessões do protocolo sobre casos especiais, tratamento, monitoramento e gestão e controle. Na sessão sobre casos especiais foi informado que houve atualização no tratamento da tuberculose com a inserção no texto do risanquizumabe, sendo considerado que em virtude do maior risco para o medicamento adalimumabe, recomenda-se rigorosa e detalhada avaliação dos pacientes quanto ao seu histórico de tuberculose e, em casos de alto risco, a terapia com ustequinumabe, secuquinumabe ou risanquizumabe pode ser considerada. Na sessão sobre tratamento foi informado que o risanquizumabe é recomendado no tratamento da psoríase moderada à grave. Na primeira linha de tratamento da psoríase é recomendado o uso de medicamentos sintéticos e, em caso de falha, os medicamentos biológicos estão recomendados como segunda linha, incluindo o risanquizumabe. Portanto, no PCDT estão



recomendados cinco medicamentos biológicos, dois são da classe dos anti-TNF (adalimumabe e etanercepte) e três medicamentos anti-interleucinas, um da classe dos anti-IL12/23 (ustequinumabe), outro da classe dos anti-IL17 (secuquinumabe) e outro da classe dos anti-IL-23 (risanquizumabe). Conforme relatório de recomendação da Conitec, o uso do adalimumabe está recomendado como primeira etapa de segunda linha após falha, intolerância ou contraindicação ao uso da terapia padrão (i.e., metotrexato, acitretina e ciclosporina), e o secuquinumabe, ustequinumabe ou risanquizumabe na segunda etapa após falha, intolerância ou contraindicação ao adalimumabe. A sessão sobre esquema de administração foi atualizada, sendo considerado que o risanquizumabe deve ser usado de forma subcutânea, sendo a dose recomendada de 150 mg (duas injeções de 75 mg) administradas por via subcutânea na semana 0, na semana 4 e a cada 12 semanas, iniciando após a 2ª dose. A sessão sobre monitorização foi atualizada, sendo informado que o hemograma, as enzimas hepáticas e a creatinina devem ser repetidos após 4 semanas do início do tratamento e, em seguida, a cada 3 meses antes de cada injeção no caso do ustequinumabe e risanquizumabe. Não houve discussão do plenário.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase.

#### **Anti-inflamatório não esteroide tópico para o tratamento da dor crônica musculoesquelética ou osteoartrite.**

**Tecnologia:** Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) tópicos, em especial o diclofenaco dietilamônio tópico.

**Indicação:** Dor crônica de origem musculoesquelética e/ou osteoartrite.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS - HAOC).

**ATA:** A representante do Hospital Alemão Oswaldo Cruz informou que a demanda é proveniente da atualização do PCDT de dor crônica. Existem várias estimativas de prevalência da dor crônica no Brasil (de 28,70% a 76,16%), a depender das populações e das regiões, que aumenta com a idade e que as mulheres são mais propensas. Nem toda dor crônica é localizada e a maioria ocorre em vários locais do corpo. Atualmente, os AINE disponíveis no SUS são o ibuprofeno em

comprimidos e em suspensão oral e o naproxeno em comprimidos, não havendo AINE tópico disponível no SUS. O AINE oral pode gerar eventos adversos (EA), como dispepsia e sangramento gastrointestinal, entre outros. O uso de AINE tópico minimiza EA sistêmicos e favorece a adesão. O diclofenaco dietilamônio gel é um AINE tópico e várias empresas detêm o seu registro. Na pergunta de pesquisa, a intervenção foi qualquer AINE tópico e os comparadores foram segregados em três grupos: placebo tópico (Comparação 1), mesmo princípio ativo em forma farmacêutica oral (Comparação 2) e comparação entre diferentes AINE tópico (Comparação 3). O desfecho eficácia foi por meio de escalas para avaliação da dor, avaliação global do paciente e consumo de acetaminofeno de resgate. O desfecho segurança foi incidência geral de EA, de EA gastrointestinais e EA locais. O tipo de estudo foi ensaio clínico randomizado. Foram incluídos 30 (trinta) publicações e 23 (vinte e três) foram metanalisados. Na Comparação 1, a maioria dos estudos foi de moderado risco de viés; na Comparação 2, a maioria foi de alto risco de viés e, na Comparação 3, foram de alto risco de viés. Considerando a Comparação 1, na avaliação da dor por meio das escalas, os AINE tópico apresentaram mais eficácia do que o placebo, destaque para o diclofenaco e a nimesulida. Na proporção de respondedores, que tiveram pelo menos 50% de redução dos sintomas, os AINE tópico apresentaram mais eficácia do que placebo, destaque para o diclofenaco. Na segurança, AINE tópico não foi associado com risco aumentado de EA, nem com EA gastrointestinais e nem com EA locais. No geral, estas evidências foram de muito baixa qualidade. Considerando a Comparação 2, na avaliação da dor por meio das escalas, não houve diferença estatística entre AINE tópico e AINE oral, inclusive entre diclofenaco tópico e oral. Na segurança, não houve diferença estatística entre AINE tópico e AINE oral na incidência de EA, mas AINE tópico produziu menos EA gastrointestinais e AINE oral menos EA locais. No geral, estas evidências foram de muito baixa a baixa qualidade. Considerando a Comparação 3, S-flurbiprofeno proporcionou mais redução da dor frente ao flurbiprofeno adesivo, porém com mais EA locais. Flurbiprofeno adesivo teve melhor resultado na redução da dor frente ao piroxicam gel, sem diferenças na incidência de EA. Não houve diferenças entre o piroxicam adesivo frente ao piroxicam creme no que tange à eficácia e à segurança. Não houve diferenças entre o diclofenaco spray frente ao diclofenaco gel no que tange à eficácia e à segurança. No geral, estas evidências foram de muito baixa a baixa qualidade. Na avaliação econômica (AE), considerando a ranitidina via intravenosa para o tratamento de EA graves e agudos e ibuprofeno oral frente ao diclofenaco tópico e ao diclofenaco tópico associado ao ibuprofeno oral, o ibuprofeno oral se mostrou mais custo-efetivo, com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 255,22 (duzentos e cinquenta e cinco reais e vinte e dois centavos) em um horizonte temporal de 12 meses. Nesta AE, o diclofenaco tópico, em monoterapia ou em terapia





combinada, não promove ganho de efetividade e aumenta o custo do tratamento. Na análise de sensibilidade determinística, o custo do ibuprofeno e da associação do ibuprofeno com o diclofenaco tópico foram as variáveis mais impactantes. Na análise de sensibilidade probabilística, o diclofenaco tópico se apresentou como a melhor opção, devido à grande variabilidade de preços desta tecnologia. Já no impacto orçamentário (IO), considerou-se que, no caso base, os pacientes utilizariam ibuprofeno ou naproxeno e que 36,6% deles terão EA gastrointestinais leves, e, portanto, estarão em uso concomitante de omeprazol. Nos cenários propostos, considerou-se que a população seria dividida em três possibilidades: uso de AINE oral (maior proporção), associação de AINE oral e tópico (proporção intermediária) e AINE tópico (parcela menor), segundo conselho de especialista. Estimou-se que o custo incremental acumulado em cinco anos com a incorporação do diclofenaco dietilamônio seria de aproximadamente R\$ 71.000.000,00 (setenta e um milhões de reais), entre pacientes do Componente Básico (devido ao ibuprofeno) e o Componente Especializado (devido ao naproxeno). Em uma análise de sensibilidade, estes valores variaram de aproximadamente R\$ 44.000.000,00 (quarenta e quatro milhões) a R\$ 117.000.000,00 (cento e dezessete milhões de reais) ao final de cinco anos. O NICE recomenda AINE tópico preferencialmente antes de AINE oral e que devem ser adicionados em tratamentos para pacientes com osteoartrite do joelho ou da mão. O CADTH recomenda acetaminofeno e AINE tópico para dor crônica não maligna em crianças e jovens. Finalizando, é possível que AINE tópico seja adjuvante a outros tratamentos; não é possível concluir que AINE tópico, em especial, o diclofenaco, possa substituir AINE oral e a incorporação do AINE tópico trará um custo incremental ao SUS. Posteriormente, o Plenário discutiu questões como: (i) a utilidade do AINE tópico no SUS diante dos possíveis EA gastrointestinais e renais com uso do AINE oral; (ii) a questão da adesão, devido à grande dependência do paciente, e do desperdício, devido à dificuldade de medir a dose e de espalhar o medicamento no local da aplicação; (iii) os estudos possuem grandes limitações, impactando na sua qualidade metodológica; (iv) a dificuldade de se definir a dor crônica e a distinção entre a agudização da dor crônica e a dor crônica a longo prazo; (v) a limitação metodológica do parecer técnico-científico ao elaborar a pergunta de pesquisa, pois poderia ter concentrado na artrose das mãos ou dos dedos dos pés; (vi) a existência do diclofenaco tópico na lista de alguns municípios e a sua ausência na RENAME; e (vi) a dificuldade de se controlar o consumo do AINE tópico na atenção básica. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesses, encaminhar o tema para consulta pública com



recomendação preliminar desfavorável à incorporação do anti-inflamatório não esteroide (AINE) tópico, incluindo o diclofenaco tópico, para o tratamento da dor crônica musculoesquelética ou osteoartrite. Considerou-se que não há diferença entre a eficácia da apresentação tópica, incluindo o diclofenaco tópico, e a apresentação oral já disponível no SUS, como o ibuprofeno, e o incremento no impacto orçamentário com a possível incorporação do diclofenaco tópico.

**Opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina) para o tratamento da dor crônica.**

**Tecnologia:** Opioides Fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina).

**Indicação:** Tratamento da dor crônica.

**Demandante:** Demanda proveniente da atualização do PCDT de dor crônica Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS - HAOC).

**ATA:** Destaca-se que se trata da apreciação dos medicamentos em epígrafe, sendo uma demanda advinda da atualização do PCDT da Dor Crônica. A apresentação é iniciada com a exposição da análise elaborada pelo HAOC, descrevendo a condição clínica, tratamento indicado e ficha técnica das tecnologias em avaliação, bem como as evidências científicas disponíveis e o nível de qualidade dessas. Não foram encontradas diferenças clínicas estatisticamente significantes na comparação entre o tratamento em uso, morfina e metadona, e as tecnologias em avaliação, nos quesitos eficácia e segurança. Com base nisso foi realizado um estudo de custo-minimização que demonstrou um custo anual, por paciente, das novas tecnologias, bastante superior se comparado aos tratamentos já em uso. Tal fato conduz a um impacto orçamentário significativo, de aproximadamente R\$ 84 milhões ao final dos cinco anos de análise, em caso de incorporação dos opioides fortes. Dado o exposto, o plenário decidiu por encaminhar demanda para consulta pública com parecer desfavorável a incorporação. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros da Conitec presentes na 97ª reunião ordinária, no dia 06 de maio de 2021, deliberaram, por unanimidade, por encaminhar para consulta pública com parecer desfavorável à incorporação no Sistema Único de Saúde dos opioides fortes (fentanila, oxicodona e buprenorfina), para o tratamento da dor crônica.

**Opioides fracos (morfina, codeína e tramadol) para o tratamento da dor crônica.**

**Tecnologia:** Opioides Fracos (Cloridrato de Tramadol).

**Indicação:** Tratamento da dor crônica de qualquer origem.

**Demandante:** Demanda proveniente da atualização do PCDT de dor crônica Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (DGITIS/SCTIE) do Ministério da Saúde.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS - HAOC).

**ATA:** Destaca-se que se trata da apreciação dos medicamentos morfina, codeína e tramadol, sendo uma demanda advinda da atualização do PCDT de Dor Crônica. A apresentação é iniciada com a exposição da análise elaborada pelo HAOC, baseada na pergunta de pesquisa: “Qual a eficácia e a segurança do tramadol em pacientes com dor crônica quando comparado à codeína ou morfina em baixa dose?”, além da avaliação econômica e o impacto orçamentário. Tendo como comparadores a codeína e a morfina em baixas doses, placebo e codeína em uso associado, a análise demonstrou resultados clínicos equivalentes ao tratamento já em uso na utilização dos opioides fracos, demonstrando superioridade clínica apenas quando comparados ao placebo. Na avaliação econômica, o tramadol apresentou um custo superior aos comparadores, conduzindo a um impacto orçamentário incremental positivo, ou seja, haveria um gasto adicional com a incorporação da nova tecnologia de cerca de 11 milhões de reais ao final dos cinco anos de análise. Dado o exposto, o plenário decidiu por encaminhar a demanda para consulta pública com parecer desfavorável a incorporação. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, do cloridrato de tramadol para dor crônica de qualquer origem.

**Diclofenaco (uso oral) para o tratamento da dor crônica musculoesquelética.**

**Tecnologia:** Diclofenaco de sódio e de potássio.

**Indicação:** Tratamento de dor crônica musculoesquelética.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS - HAOC).

**ATA:** A representante do HAOC iniciou sua apresentação informando que se tratava da apreciação inicial do diclofenaco (uso oral) para o tratamento da dor crônica musculoesquelética. A demanda saiu da reunião de escopo, realizada em 2019, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de dor crônica. A reunião de escopo contou com a participação de especialistas, representantes do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) e Metodologistas do HAOC. Posteriormente, foram apresentados os dados acerca da definição da doença, dos sinais e sintomas, os dados epidemiológicos e os tratamentos farmacológicos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), bem como a ficha técnica do diclofenaco. Depois, foram apresentados os resultados da revisão da literatura, da avaliação econômica e da análise de impacto orçamentário (AIO). A busca recuperou duas revisões sistemáticas (RS) com metanálise em rede. O estudo de Van Walsem et al. (2015) comparou diclofenaco 75 a 200 mg/dia, ibuprofeno 1.200 a 2.400 mg/dia, naproxeno 500 a 1.500 mg/dia, celecoxibe 100 a 800 mg/dia e etoricoxibe 30 a 90 mg/dia. Já o estudo de Bannuru et al. (2015) avaliou acetaminofeno (1.000 a 4.000 mg/dia), diclofenaco (75 a 150 mg/dia), ibuprofeno (2.400 mg/dia), naproxeno (750 a 1.000 mg/dia), celecoxibe (200 mg/dia) e placebo. As RS avaliaram os seguintes desfechos: alívio da dor, função física, avaliação global do paciente, frequência de eventos adversos e descontinuação devido a eventos adversos. As RS incluídas e avaliadas pela ferramenta AMSTAR-2 apresentaram qualidade criticamente baixa. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, sendo julgada como de muito baixa a baixa. No geral, as evidências provenientes das RS com metanálises em rede recuperadas na literatura não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre o diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno para os desfechos avaliados de eficácia ou segurança. A análise de custo-minimização demonstrou que o diclofenaco ocasionaria um aumento de custo anual por paciente de R\$ 24,12 e R\$ 9,72, respectivamente, para os sais de potássio e sódio. Já na comparação entre diclofenaco e naproxeno, estima-se uma redução de custo anual por paciente de R\$ 111,60 a R\$ 97,20 para os sais de potássio e sódio, respectivamente. Comparando o ibuprofeno e o naproxeno, estima-se que o uso de naproxeno incorreria em um custo anual por paciente de R\$ 121,32. A análise dos cenários alternativos, que considerou a incorporação do

diclofenaco com os registros da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS e do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, evidenciou um impacto orçamentário que variou entre uma economia de recursos de R\$ 397 mil a um incremento de R\$ 42 milhões em cinco anos. A agência escocesa Scottish Medicines Consortium recomendou o uso do naproxeno para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide, osteoartrite, espondilite anquilosante, distúrbios musculoesqueléticos agudos em adultos. Já o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee recomendou o uso do diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno para pacientes em cuidado paliativo com dor intensa, desde que tenham sido atendidos por especialistas ou serviço em cuidados paliativos. O resultado do monitoramento do horizonte tecnológico apontou para seis medicamentos (ampion, tanezumabe, fasinumabe, resiniferatoxina, JTA-004 e TLC-599). Por fim, os membros da comissão ouviram a perspectiva do paciente e discutiram amplamente todos os pontos apresentados acerca da incorporação do diclofenaco para dor crônica. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, do diclofenaco (uso oral) para o tratamento da dor crônica musculoesquelética.

### **Duloxetina para o tratamento de dor neuropática e da fibromialgia.**

**Tecnologia:** Duloxetina.

**Indicação:** Dor neuropática e fibromialgia.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS - HAOC).

**ATA:** Inicialmente, a pesquisadora do HAOC declarou seu conflito de interesses. Em seguida, a representante do HAOC iniciou sua apresentação informando que se tratava da apreciação inicial da duloxetina para o tratamento de dor neuropática e da dor por fibromialgia. A demanda saiu da reunião de escopo, realizada em 2019, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de dor crônica. A reunião de escopo contou com a participação de especialistas, representantes do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde e metodologistas do HAOC. Posteriormente, foram apresentados os dados

acerca da definição da doença, dos sinais e sintomas, os dados epidemiológicos e os tratamentos farmacológicos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), bem como a ficha técnica da duloxetine. Depois, os resultados da revisão da literatura, da avaliação econômica e da análise de impacto orçamentário (AIO) foram apresentados. A busca recuperou 19 (dezenove) estudos, sendo 17 (dezesete) revisões sistemáticas (RS) e 2 (dois) ensaios clínicos randomizados (ECR). Os estudos primários de ECR avaliaram pacientes com dor neuropática diabética, sendo a duloxetine comparada à amitriptilina e nortriptilina. Além disso, cerca de 26 (vinte e seis) ECR, que foram incluídos pelas 17 (dezesete) RS recuperadas na busca por evidências, avaliaram 16 (dezesesseis) pacientes com fibromialgia, 8 (oito) com dor neuropática diabética e 2 (dois) com dor neuropática por lesão. Os estudos avaliaram os seguintes desfechos: redução da dor pela escala Escala Visual Numérica e a descontinuação do tratamento por eventos adversos. Os ECR apresentaram alto risco de viés ou risco incerto pela ferramenta de risco de viés da Cochrane. A qualidade global da evidência foi considerada muito baixa para a maioria das comparações pelo Confidence in Network Meta-Analysis. A análise de custo-minimização demonstrou que a duloxetine apresenta custos incrementais anuais por paciente de R\$ 687,45, R\$ 618,48, R\$ 687,38 e R\$ 663,12, em relação aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS, amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina, respectivamente. A análise dos cenários alternativos, que considerou a incorporação da duloxetine com os dados da Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS e os epidemiológicos, evidenciou um impacto orçamentário que variou entre 100 milhões de reais a 536 milhões de reais para dor neuropática e de 378 milhões de reais a 757 reais de milhões de reais para dor crônica por fibromialgia. As agências National Institute for Health and Care Excellence, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health e Scottish Medicines Consortium recomendam o uso da duloxetine para pacientes com dor neuropática. O resultado do monitoramento do horizonte tecnológico apontou para três medicamentos (galcanezumabe, mirogabalin e TNX-102 [ciclobenzaprina]). Por fim, os membros da Comissão ouviram a perspectiva do paciente e discutiram amplamente todos os pontos apresentados acerca da incorporação da duloxetine para dor crônica. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, da duloxetine para o tratamento de dor neuropática e da fibromialgia.

#### **Pregabalina para o tratamento de dor neuropática e da fibromialgia.**



**Tecnologia:** Pregabalina.

**Indicação:** Dor neuropática e fibromialgia.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS - HAOC).

**ATA:** A representante do HAOC apresentou evidências clínicas e econômicas sobre o tema, iniciando por uma breve introdução sobre as características técnicas da tecnologia. Em seguida, foi apresentada a revisão sistemática da literatura, através da qual revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados avaliando pregabalina em comparação com gabapentina ou placebo foram buscados na literatura científica. Quarenta e nove estudos foram incluídos (21 revisões sistemáticas e 28 ensaios clínicos randomizados). A equipe do HAOC atualizou as revisões sistemáticas e conduziu metanálises diretas e em rede. Para todas as indicações avaliadas (tratamento de dor neuropática devido à lesão, dor neuropática diabética, neuralgia pós-herpética e fibromialgia) não houve diferença entre os grupos. Além disso, foi observado alto risco de viés nos estudos primários e a qualidade da evidência foi graduada como baixa ou muito baixa. Em relação à avaliação econômica, foi conduzida uma análise de custo-minimização considerando eficácia equivalente entre pregabalina 150 mg e gabapentina 400 mg, com horizonte temporal de um ano e custos oriundos do Banco de Preços em Saúde. O custo incremental do tratamento com pregabalina em comparação com gabapentina foi estimado em R\$ 586 ao ano por paciente. Na análise de sensibilidade foram avaliadas as posologias diárias mínimas e máximas, atingindo-se os valores de R\$ 293 e R\$ 1.475 por paciente ao ano, respectivamente. Através da análise de impacto orçamentário, para dor neuropática foi estimado um incremento no orçamento que poderia variar de R\$ 80 milhões a R\$ 405 milhões ao longo de 5 anos para as posologias mínimas e máximas. Para fibromialgia, o impacto foi estimado em R\$ 545 milhões para as posologias mínimas e R\$ 2,1 bilhões para as posologias máximas. Em seguida, foram apresentadas as recomendações de outras agências de ATS. O NICE recomendou o uso de pregabalina para tratamento inicial de dor neuropática (exceto neuralgia do trigêmeo). O CADTH não recomendou pregabalina para dor neuropática diabética. O SMC recomendou pregabalina para adultos com dor neuropática periférica após falha a tratamentos anteriores. O PBAC recomendou pregabalina para dor neuropática refratária. O monitoramento do horizonte tecnológico foi apresentado por técnica do DIGITIS. Foram identificados três medicamentos, o galcanezumabe (atualmente em fase 4), mirogabalin (atualmente em fase 3)

e ciclobenzaprina sublingual em baixa dose (fase 3). Nenhum destes medicamentos possui registro na Anvisa e nas agências europeia e estadunidense. A pregabalina não está sob proteção patentária. Em seguida, houve contribuição da sociedade através de depoimento. A representante da perspectiva do paciente declarou não ter vínculo com indústrias farmacêuticas e ser portadora de fibromialgia e de endometriose profunda com acometimento de nervo. Reportou fazer uso de pregabalina, bem como de duloxetine e de lidocaína. A paciente discorreu sobre o efeito clínico positivo dos medicamentos, eventos adversos que podem incidir em parte dos pacientes e o alto custo dos medicamentos. Os membros da plenária questionaram sobre o controle atual da doença da paciente, sendo que a representante respondeu estar com 50% de controle com as medicações, porém já tendo atingido taxa de até 90%, previamente. Em seguida, os membros presentes ponderaram sobre o tema e decidiram pela recomendação desfavorável à incorporação de pregabalina. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, da pregabalina para o tratamento de dor neuropática e de fibromialgia.

#### **Lidocaína para dor neuropática localizada.**

**Tecnologia:** Lidocaína.

**Indicação:** Tratamento de pacientes adultos com dor neuropática localizada.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde.

**Origem da demanda:** Incorporação.

**Apreciação inicial do tema:** A apresentação foi feita por colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS - HAOC).

**ATA:** A técnica do Hospital Alemão Oswaldo Cruz iniciou fazendo uma breve explanação sobre a tecnologia, seu preço e resultados das buscas por evidências realizadas. Essas evidências recuperadas sugerem, de maneira geral, que pode haver equivalência terapêutica entre a pregabalina, gabapentina e lidocaína para o tratamento de neuropatia diabética e neuralgia pós herpética. Contudo, todas as estimativas foram provenientes de análises indiretas e a qualidade da evidência foi considerada muito baixa. Após foram apresentados os dados da avaliação econômica de custo-minimização, no qual a lidocaína apresentou um custo incremental anual por pacientes de R\$ 918,00 no cenário de incorporação da lidocaína 5% emplastro, em



comparação à gabapentina. Em seguida foram apresentados os resultados da estimativa de impacto orçamentário considerando a demanda aferida de indivíduos com dor neuropática localizada, revelando um potencial custo incremental de R\$ 4,07 bilhões a R\$ 6,99 bilhões, a depender da dose dos medicamentos. Foram apresentadas ainda a avaliação da implementação e viabilidade e as recomendações de outras agências internacionais. Dessa forma, os membros da plenária ressaltaram que a lidocaína não apresentou diferença em relação ao tratamento atualmente disponível no SUS e resultaria em custos incrementais. Todos os membros presentes declararam não possuir conflito de interesses sobre o tema.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação, no SUS, de uso da lidocaína para o tratamento de pacientes com dor neuropática localizada.

## ANEXO I

## DECLARAÇÃO DE AUSÊNCIA DE CONFLITO DE INTERESSES

Eu, \_\_\_\_\_, portador do CPF nº \_\_\_\_\_ e da cédula de identidade nº \_\_\_\_\_ para atuar como membro da Câmara Técnica Assessora, prestando atividade técnico-científica consultiva de interesse ao Ministério da Saúde, e tendo fornecidas todas as informações pertinentes para a execução dessa atividade, declaro para os devidos fins que não possuo nenhum tipo de conflito de interesse relacionado ao tema submetido à minha análise, viabilizando, desta forma, a minha atuação técnico-científica. Declaro ter ciência de que a prestação de declaração falsa me sujeitará às penalidades previstas na legislação.

Data: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Eu, \_\_\_\_\_, portador do CPF nº \_\_\_\_\_ e da cédula de identidade nº \_\_\_\_\_, comprometo-me a manter confidencialidade com relação a toda documentação e informação técnica obtida por meio do Ministério da Saúde, concordando em não divulgar a terceiros informações e dados sigilosos e sujeitos a restrição de acesso, nos termos da legislação vigente. Declaro ter ciência de que a inobservância me sujeitará às penalidades previstas na legislação.

Data: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## ANEXO II

## TERMO DE REFERÊNCIA PARA REUNIÃO DA CÂMARA TÉCNICA ASSESSORA EM MORTALIDADE MATERNA

1. Introdução Breve descrição do histórico do assunto que será objeto de debate na reunião da câmara técnica assessora. (Apresentar resumo dos principais objetivos pretendidos pela Câmara Técnica Assessora - suficientes para justificar a realização de reunião).

2. Temas a serem discutidos. (Breve indicação dos propósitos que serão objeto de discussão no âmbito da câmara técnica). Recomenda-se a criação de um regime de prioridades para as discussões, de forma a melhor organizar os trabalhos pretendidos.

3. Metas e Objetivos. (Apontar as metas e os objetivos que se pretende alcançar com a instalação da câmara técnica).

Obs: As metas são pontos amplos e abrangentes, que devem focar no projeto como um todo. Os objetivos, por sua vez, referem-se a pontos mais tangíveis e, preferencialmente, classificados em de curto, médio ou longo prazo.

4. Composição. (Indicar os participantes que farão parte da composição da câmara técnica, apontando o segmento por eles representado, bem como as associações ou entidades que representam. Embora não seja obrigatório, é recomendável incluir ainda as formas de contato com estes membros, como seu endereço de correio eletrônico e números de telefone).

5. Metodologia dos trabalhos. (Especificar detalhes sobre o funcionamento pretendido para os trabalhos da câmara técnica). Neste tópico, devem ser explicitados, obrigatoriamente, os seguintes pontos: Data da Reunião. Horário e Pauta. Prazos para entrega de trabalhos/relatórios, se necessário.

6. Cronograma de atividades. O cronograma deve incluir, obrigatoriamente, a indicação da data de início e de término dos trabalhos.

DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

ATIVIDADE:

OBJETIVO:

- Data máxima para conclusão dos trabalhos: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

- Conclusão dos trabalhos, entrega do objeto e apresentação do relatório final.

7. Considerações finais. Espaço destinado a outras considerações, não constantes nos demais itens do termo de referência, mas cujo comunicado se faça importante.

CIDADE, DIA de MÊS de ANO.

(Assinatura do Diretor)

APROVADO

Secretário de Atenção Primária à Saúde

(\*) Republicada por ter saído no DOU Nº 92, de 18/05/2021, Seção 1, página 126, com incorreção no original.

## SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

## CONSULTA PÚBLICA SCTIE/MS Nº 49, DE 1º DE JUNHO DE 2021

Ref.: 25000.182763/2020-42, 0020802607.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE torna pública, nos termos do art. 19, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, consulta para manifestação da sociedade civil a respeito da recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec relativa à proposta de incorporação da alfaruriococogme pegol para tratamento de pacientes com hemofilia A, apresentada pela Takeda Pharma Ltda., nos autos do processo de NUP 25000.182763/2020-42. Fica estabelecido o prazo de 20 (vinte) dias, a contar do dia útil subsequente à data de publicação desta Consulta Pública, para que sejam apresentadas as contribuições, devidamente fundamentadas. A documentação objeto desta Consulta Pública e o endereço para envio de contribuições estão à disposição dos interessados no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/consultas-publicas>.

A Secretaria-Executiva da Conitec avaliará as contribuições apresentadas a respeito da matéria.

HÉLIO ANGOTTI NETO

## CONSULTA PÚBLICA SCTIE/MS Nº 50, DE 28 DE MAIO DE 2021

Ref.: 25000.163567/2020-79, 0020805094.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE torna pública, nos termos do art. 19, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, consulta para manifestação da sociedade civil a respeito da recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, relativa à proposta de incorporação da prostatectomia radical assistida por robô em pacientes com câncer de próstata localizado, apresentada pela Sociedade Brasileira de Urologia, nos autos do processo de NUP 25000.163567/2020-79. Fica estabelecido o prazo de 20 (vinte) dias, a contar do dia útil subsequente à data de publicação desta Consulta Pública, para que sejam apresentadas as contribuições, devidamente fundamentadas. A documentação objeto desta Consulta Pública e o endereço para envio de contribuições estão à disposição dos interessados no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/consultas-publicas>.

A Secretaria-Executiva da Conitec avaliará as contribuições apresentadas a respeito da matéria.

HÉLIO ANGOTTI NETO

## CONSULTA PÚBLICA SCTIE/MS Nº 51, DE 28 DE MAIO DE 2021

Ref.: 25000.168169/2020-49, 0020806094.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE torna pública, nos termos do art. 19, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, consulta para manifestação da sociedade civil a respeito da recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, relativa à proposta de incorporação do selexipague para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP - Grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa a iloprost, apresentada pela Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., nos autos do processo de NUP 25000.168169/2020-49. Fica estabelecido o prazo de 20 (vinte) dias, a contar do dia útil subsequente à data de publicação desta Consulta Pública, para que sejam apresentadas as contribuições, devidamente fundamentadas. A documentação objeto desta Consulta Pública e o endereço para envio de contribuições estão à disposição dos interessados no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/consultas-publicas>.

A Secretaria-Executiva da Conitec avaliará as contribuições apresentadas a respeito da matéria.

HÉLIO ANGOTTI NETO

## PORTARIA SCTIE/MS Nº 19, DE 28 DE MAIO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar o tiotrópio para tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 anos ou mais), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.025593/2021-81, 0020751560.

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

Art. 1º Não incorporar o tiotrópio para tratamento da asma moderada e grave em pacientes adultos e crianças (com idade de 6 anos ou mais), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

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

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

HÉLIO ANGOTTI NETO

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

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

Ref.: 25000.156519/2020-24, 0020752115.

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

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

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

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

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

HÉLIO ANGOTTI NETO

## PORTARIA SCTIE/MS Nº 21, DE 28 DE MAIO DE 2021

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.206736/2018-58, 0020751962.

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

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25, do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

HÉLIO ANGOTTI NETO

## PORTARIA SCTIE/MS Nº 22, DE 28 DE MAIO DE 2021

Torna pública a decisão de incorporar o mepolizumabe para o tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave refratária, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), e não incorporar o benralizumabe para o tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave refratária, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.025562/2021-20, 0020752951.

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

Art. 1º Incorporar o mepolizumabe para o tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave refratária, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Parágrafo único. Conforme determina o art. 25, do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de 180 (cento e oitenta) dias.

Art. 2º Não incorporar o benralizumabe para o tratamento de pacientes com asma eosinofílica grave refratária, no âmbito do SUS.

Parágrafo único. A matéria de que trata o caput deste artigo poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

