Nota Técnica 101191

Data de conclusão: 18/10/2022 18:16:43

Paciente

Idade: 74 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 101191

CID: R52.1 - Dor crônica intratável

Diagnóstico: Dor crônica intratável, episódio atual depressivo grave sem sintomas psicóticos

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Via de administração: VO

Posologia: Duloxetina 30mg. Tomar 01 cápsula a cada 24 horas. Uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: amitriptilina, clomipramina, carbamazepina, gabapentina, ácido valpróico e morfina, além de tratamentos não-farmacológicos.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A duloxetina é um antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) sintetizado na década de 1980 (28). Foi aprovado pelo FDA, agência reguladora dos Estados Unidos, para uso em Transtorno Depressivo Maior e neuropatia diabética em 2004 e para uso em dor crônica em 2010. Atualmente, no Brasil, é indicado no tratamento de transtorno depressivo maior; de dor neuropática periférica diabética; de fibromialgia em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior; de estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e à dor devido à doença articular degenerativa em pacientes com idade superior a 40 anos; e de transtorno de ansiedade generalizada.

Revisão sistemática do grupo Cochrane avaliou ensaios clínicos de duloxetina no tratamento de dor crônica (29). Foram identificados 18 estudos, somando 6.407 participantes. Destes, oito estudos incluíram um total de 2.728 participantes com neuropatia diabética dolorosa e seis estudos envolveram 2.249 participantes com fibromialgia. Três estudos incluíram participantes com depressão e sintomas físicos dolorosos e um incluiu participantes com dor neuropática central. A maioria dos estudos apresentou baixo a moderado risco de viés, embora quase todos tenham sido patrocinados pelo fabricante do medicamento. A duloxetina, na dose de 60 mg/dia, mostrou-se mais eficaz do que placebo na redução de, pelo menos, 50% da dor na fibromialgia em curto (12 semanas) (RR=1,57, IC95% 1,20-2,06; NNT 8, 95%IC 4-21) e em médio prazo (mais de 28 semanas) (RR=1,58, IC95% 1,10-2,27). Também mostrou-se mais eficaz do que placebo na redução da dor decorrente de transtorno depressivo maior (RR=1,37, IC95% 1,19-1,59; NNT 8, IC95% 5-14). Eventos adversos foram muito comuns mas, em geral, leves: ocorreram 12,6% desistências do tratamento em função de eventos adversos no grupo manejado com duloxetina em comparação com 5,8% no grupo em uso de placebo (RR=1,99, IC95% 1,67-2,37). Dentre eles, destacam-se náusea, boca seca, tontura, sonolência, insônia e diarréia.

Não foram encontrados estudos comparando duloxetina com alternativas para manejo da dor e de TDM, como antidepressivos tricíclicos (12,29). Com relação ao tratamento da dor crônica, meta-análise, executada pelo governo canandese, encontrou NNT para redução de 50% da dor de 3,9 para antidepressivos tricíclicos, de 4,6 para anticonvulsivantes e 5,7 para IRSN (30). Ademais, verificou que as taxas de abandono devido a reações adversas foram equivalentes entre antidepressivos tricíclicos (12,3%), anticonvulsivantes (11,7%) e IRSN (12,0%).

O cloridrato de duloxetina é produzido por inúmeras empresas. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em 12 de outubro de 2022, selecionou-se alternativa de menor custo. Trata-se do medicamento similar produzido pela empresa Dr. Reddys Farmacêutica do Brasil LTDA. e vendido na forma farmacêutica de cápsulas. O preço máximo de venda ao governo (PMVG) era de R$ 47,21 para cada caixa de 30 cápsulas de duloxetina 30 mg. Para um ano de tratamento, serão necessárias 13 caixas. O valor total para o tratamento anual é de R$ 613,73.

Não foi encontrada análise de custo-efetividade para o cenário brasileiro, em específico. Contudo, análise de custo-efetividade do governo canadense avaliou alternativas para manejo de dor crônica neuropática (pregabalina, gabapentina, amitriptilina, carbamazepina, tramadol e

duloxetina) (31,32). O uso de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) foi responsável pela resposta clínica mais significativa, seguidos por anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina) e, em último lugar, por inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetina). Em paralelo, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) mostraram-se menos custosos, seguidos pelos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetina) e, em último lugar, pelos anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina). Por fim, fez-se a especulação de que, se 1% da população canadense com dor neuropática (25,3 milhões de adultos) fosse elegível para tratamento farmacológico, o governo teria de fornecer o medicamento a 250.000 pessoas. Caso metade delas de fato obtivesse tratamento fornecido pelo governo, antidepressivos tricíclicos representariam o gasto de US$ 107 milhões por ano ao Canadá; inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetina) elevariam para $ 171 milhões os gastos anuais; e anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina), para US $ 239 milhões. Nessa linha, trata-se de um fármaco recomendado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico como uma opção de tratamento para pacientes com dor neuropática, ao lado da amitriptilina, da pregabalina e da gabapentina.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar da duloxetina ser uma alternativa eficaz no manejo da dor crônica, bem como da dor crônica comórbida ao TDM, a evidência científica disponível aponta seu benefício apenas quando esta é comparada ao placebo (13). Não foi observada superioridade nos estudos que a compararam com tratamento ativo, como à amitriptilina ou fluoxetina, fármacos disponíveis no sistema público de saúde. Por fim, mesmo que fosse comprovada a superioridade da duloxetina em relação às alternativas disponíveis no sistema público, esse benefício deveria ser de grande magnitude para justificar seu custo incremental em relação às alternativas já disponíveis na rede pública.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Simon G, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate. 2020;
2. González ACT, Ignácio ZM, Jornada LK, Réus GZ, Abelaira HM, Santos MAB dos, et al. Transtornos depressivos e algumas comorbidades em idosos: um estudo de base populacional. Rev Bras Geriatr E Gerontol. 2016;19(1):95–103.
3. Murray CJ, Abraham J, Ali MK, Alvarado M, Atkinson C, Baddour LM, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. Jama. 2013;310(6):591–606.
4. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple

recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2000;157(2):229–33.
5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
6. Treede R-D. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. Pain Rep. 2018;3(2).
7. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica [Internet]. 2012. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dor-cronica-2012.pdf
8. Turk DC. Pain terms and taxonomies of pain. Bonicas Manag Pain. 2010;
9. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization study in primary care. Jama. 1998;280(2):147–51.
10. Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. Pain. 2000;84(1):95–103.
11. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. The Lancet. 2011;377(9784):2226–35.
12. Rosenquist M, Ellen W. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. UpToDate Walth MA Accessed Sept. 2019;26.
13. IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L, Vanle B, Dang J, Knosp M, et al. Pain and depression: a systematic review. Harv Rev Psychiatry. 2018;26(6):352–63.
14. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Focus. 2018;16(4):420–9.
15. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2).
16. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(7).
17. Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L, et al. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2009;24(3):177–90.
18. Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. J Affect Disord. 2013;147(1–3):451–4.
19. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12).
20. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. Cmaj. 2008;178(3):296–305.
21. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1).
22. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540–60.
23. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. Bmj. 2009;339:b3002.
24. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: gabapentina para tratamento de dor neuropática em adultos. [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/gabapentina_dor_cronica.pdf

25. Fitzcharles M-A, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. Pain Res Manag. 2013;18.
26. Sommer C, Häuser W, Alten R, Petzke F, Späth M, Tölle T, et al. Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline. 2012;
27. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis. 2017;76(2):318–28.
28. Häuser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. J Pain. 2010;11(6):505–21.
29. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(1).
30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Overview of Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain [Internet]. 2009. Disponível em: https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0
31. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. 2013.
32. National Institute for Health and Care Excellence. Medicines optimisation in chronic pain [Internet]. 2017. Disponível em: https://www.nice.org.uk/advice/ktt21/resources/medicines-optimisation-in-chronic-pain-pdf-58758008162245

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudos médicos juntados ao processo, a paciente, com 73 anos de idade, possui diagnóstico de depressão e dor crônica intratável, em uso de duloxetina 30mg/dia; hipertensão arterial sistêmica e pênfigo vulgar induzido por medicamento, com contra-indicação ao uso de betabloqueadores, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), diuréticos tiazídicos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), em uso de candesartana cilexetila 16mg/dia e levanlodipino 2,5 mg/dia. Pleiteia, em processo, os medicamentos duloxetina e candesartana cilexetila. Esta nota técnica versará sobre o pleito do medicamento duloxetina.
O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante (1). Estudo brasileiro, de base populacional, verificou diagnóstico de TDM em 26,2% dos 1.021 idosos (entre 60 e 79 anos) entrevistados (2). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (3). Além disso, o TDM é altamente recorrente: após recuperação de um episódio, a taxa estimada de recorrência em dois anos é superior a 40% e, depois de dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% (4). Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (5).
A Associação Internacional de Estudos de Dor (do inglês, International Association for the Study of Pain ou IASP) define dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou não a dano real ou potencial (6). Dor pode ser classificada em aguda, quando sua duração é inferior a 30 dias, ou crônica, se superior a 30 dias (7). Ademais, subclassifica-se conforme sua etiologia em nociceptiva (decorrente de lesão de tecidos ósseos, musculares

ou ligamentares), neuropática (causada por lesão ou disfunção do sistema nervoso) ou mista (8). Dores miofascial e fibromiálgica também são classificações da dor. Na síndrome da dor miofascial existe necessariamente um ponto de gatilho em músculo, enquanto que na fibromialgia tem-se concomitantemente dor crônica disseminada e sintomas múltiplos, como fadiga, distúrbio do sono, disfunção cognitiva e episódios depressivos. Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 20% da população mundial apresenta algum grau de dor crônica (9), resultando em significativo impacto econômico (10,11). As opções terapêuticas para manejo de dor crônica se enquadram em seis categorias principais: abordagens farmacológicas, medicina física e reabilitação ou fisiatria, medicina comportamental, neuromodulação, intervenção de cunho psicológico e tratamentos cirúrgicos (12). Dessa forma, deve-se priorizar abordagens conjuntas e coordenadas por uma equipe multidisciplinar, em que a medicação não é foco único do tratamento.

A comorbidade entre dor crônica e TDM é frequente, agravando o curso de ambas as doenças em função da menor resposta a tratamentos (13). Sabe-se também que a ocorrência de dor crônica contribui para a recorrência de episódios depressivos, os quais se caracterizam por maior duração, aumento da tristeza, maior instabilidade de humor e fadiga intensa, levando a menor qualidade de vida se comparados a episódios depressivos de pacientes com diagnóstico de TDM sem comorbidades.

Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM (14). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (15), citalopram (16), duloxetina (17), escitalopram (15), imipramina (18), mirtazapina (19), paroxetina (20), sertralina (21), entre outros. Tendo em vista as inúmeras alternativas disponíveis, diretrizes internacionais recomendam a seleção de antidepressivos conforme perfil de efeitos adversos e potenciais interações medicamentosas, ambos individualizados ao paciente (22). Alguns dos fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (sertralina, fluoxetina) (22).

Apesar dos avanços no campo, o tratamento farmacológico raramente resulta no alívio completo da dor (11): menos de 50% dos pacientes responderão à primeira linha de tratamento (23). Recomenda-se a utilização de antidepressivos tricíclicos com destaque à amitriptilina, amplamente estudada e disponível pelo SUS (7,11,12). Em caso de falha terapêutica, pode-se associar anticonvulsivantes. Dentre eles, três fármacos apresentam evidências de melhor qualidade para tratamento de dor crônica: gabapentina, pregabalina e carbamazepina ou oxcarbazepina (11). Vale constar que a gabapentina e a carbamazepina estão disponíveis pelo SUS (24). Mais recentemente, debate-se sobre a utilização de anticonvulsivantes como primeira linha de tratamento (12).

Acerca do tratamento da comorbidade entre TDM e dor crônica, os estudos são escassos (13). Antidepressivos, como a paroxetina, a sertralina, a duloxetina e a amitriptilina demonstraram ação no alívio de sintomas de ambas as condições. De fato, as diretrizes europeias EULAR (European League Against Rheumatism) e aquelas publicadas pela sociedade médica alemã (The Association of the Scientific Medical Societies in Germany - AWMF) e canadense (Canadian Guideline), recomendam o uso da duloxetina em pacientes que tenham dor crônica (decorrente de fibromialgia) e depressão associadas (25–27).