

Nota Técnica 101594

Data de conclusão: 20/10/2022 19:00:45

Paciente

Idade: 46 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Uruguaiana/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana

Tecnologia 101594

CID: M79.7 - Fibromialgia

Diagnóstico: Fibromialgia

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 60mg, tomar 1 cp à noite. 30 cp por mês. 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, fluoxetina, carbamazepina, nortriptilina e gabapentina, além de ciclobenzaprina e outras opções analgésicas como codeína.

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 fármaco inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina (ISRN), com efeito cinco vezes mais pronunciado na inibição da recaptação da serotonina, comumente utilizado como antidepressivo (6).

Em revisão sistemática publicada pela Cochrane em 2010 e revisada em 2014, foram analisados 18 ensaios clínicos que avaliaram o uso da duloxetina na dor crônica ou dor neuropática periférica em adultos. Destes, 6 estudos tratavam especificamente do tratamento da fibromialgia, somando 2.249 pacientes. Os resultados sumários avaliados por metanálise mostram que o uso diário de 60mg de duloxetina por 12 semanas foi efetivo na redução de mais de 50% do sintoma de dor em relação ao placebo, com risco relativo estimado em 1,57 (IC95% 1,20 - 2,06) e número necessário a tratar (NNT) de 8, variando de 4 a 21. Não houve melhora incremental importante quando avaliado o uso por 24 semanas, quando o risco relativo foi estimado em 1,58 (IC95% 1,10 - 2,27). Cabe destacar que 16% dos pacientes interromperam o uso do medicamento devido aos eventos adversos. Esta revisão também avaliou o uso de duloxetina em concentração diária de 30 e 120 mg, concluindo que o efeito terapêutico observado na diminuição da dor é observado quando administradas doses a partir de 60mg/dia (7).

Não foram encontrados ensaios clínicos de boa qualidade metodológica que tenham comparado duloxetina à amitriptilina ou fluoxetina, fármacos disponíveis no sistema público de saúde. Entretanto, um conjunto de revisões sistemáticas de qualidade inferior compararam estes indiretamente, por metanálise. Uma recente revisão narrativa que avaliou 8 destas revisões destaca que 4 delas não encontraram diferença no uso dos referidos fármacos para o desfecho dor, enquanto 3 outras revisões encontraram tal diferença, mas estas foram avaliadas como revisões sistemáticas de baixa qualidade. Para o desfecho sono e fadiga foi encontrada superioridade da amitriptilina na maioria das revisões. As autoras destacam que não foram encontradas evidências robustas o suficiente que comprovem o benefício do uso da duloxetina no tratamento destes dois sintomas (8).

Dentre os estudos incluídos na revisão narrativa anterior, destacam-se duas metanálises que avaliaram a eficácia de diferentes tratamentos farmacológicos no manejo da dor fibromiálgica, incluindo duloxetina, amitriptilina e fluoxetina. Não foi encontrada diferença na proporção de pacientes que se beneficiaram com o uso dos diferentes fármacos para o desfecho dor ($P = 0,6$), fadiga ($P = 0,4$) ou sono ($P = 0,3$) (9) e, quando considerado como desfecho a redução de 30% do sintoma dor, o risco relativo apresentado pela comparação de duloxetina com fluoxetina foi de 0,89 (IC95% 0,49 - 1,49), ou seja, não foi identificada diferença em relação à alternativa disponível no sistema público (10).

Por fim, em metanálise realizada pelo governo canadense, encontrou-se para o desfecho redução de 50% do sintoma dor, NNT de 3,9 para antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina), de 4,6 para anticonvulsivantes e 5,7 para ISRN (classe na qual está a duloxetina). Cabe lembrar que quanto menor o NNT, maior o benefício. Ademais, as taxas de abandono devido a reações adversas foram equivalentes entre antidepressivos tricíclicos (12,3%), anticonvulsivantes (11,7%) e ISRN (12,0%) (11).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
------	-----------	------------	-----------------	-------------

CLORIDRATO 60 MG CAP DURA13
DULOXETINA LIB RETARD CT
BL AL AL X 30

R\$ 95,63

R\$ 1.243,19

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível. Com base em consulta à tabela CMED, atualizada em outubro de 2022, e nos dados informados pelo prescritor, foi elaborada a tabela acima.

Não foi encontrada análise de custo-efetividade para o cenário brasileiro, tampouco análises internacionais que avaliassem a dor fibromiálgica, em específico. Contudo, uma análise de custo-efetividade do governo canadense avaliou alternativas para manejo de dor crônica neuropática (pregabalina, gabapentina, amitriptilina, carbamazepina, tramadol e duloxetine). 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 (duloxetine). Em paralelo, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) mostraram-se menos custosos, seguidos pelos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetine) 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 (duloxetine) elevariam para \$ 171 milhões os gastos anuais; e anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina), para US \$ 239 milhões (11).

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 (12,13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: alívio importante dos sintomas de dor; contudo, com eficácia e segurança comparáveis aos medicamentos disponíveis no SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O parecer desfavorável alicerça-se em dois pontos principais:

1- Apesar da duloxetina ser uma alternativa eficaz no manejo da dor fibromiálgica, a evidência científica disponível aponta seu benefício apenas quando esta é comparada ao placebo. Não foi observada superioridade nos estudos que a compararam com tratamento ativo, como à amitriptilina ou fluoxetina, fármacos disponíveis no sistema público de saúde. De fato, através das comparações indiretas previamente descritas, percebe-se que os antidepressivos tricíclicos podem ser inclusive mais efetivos do que a duloxetina.

2- 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 elevado, o que vai provocar importante impacto orçamentário, com prejuízo indireto à saúde da população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1 Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Initial treatment of Fibromyalgia in adults [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 23 de janeiro de 2020 [citado em janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=pregabalin&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=3

2 Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 26 de setembro de 2019 [citado em janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-fibromyalgia?search=pregabalina&topicRef=5627&source=see_link

3 Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. Biomedicines. 2017 May 8;5(2):20. doi: 10.3390/biomedicines5020020. PMID: 28536363; PMCID: PMC5489806.

4 Heymann RE, Paiva ES, Helfenstein JM, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR et al . Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Rev. Bras. Reumatol. 2010, Feb; 50(1): 56-66.

5 Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, Grewal JS, Garnovskaya MN. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. Pharmacol Ther. 2001 Nov-Dec; 92(2-3):179-212.

6 Häuser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. J Pain. 2010 Jun; 11(6):505-21.

7 Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 3; (1):CD007115.

8 Farias AD, Eberle L, Amador TA, Pizzol TS. Comparing the efficacy and safety of duloxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: overview of systematic reviews. Adv. rheumatol. 2020; 60: 35.

9 Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 2008; 59(9), 1279–1298. doi:10.1002/art.24000

10 Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A Meta-Analysis of Pain Response in the Treatment of Fibromyalgia. *Pain Practice*, 2010 11(6), 516–527. doi:10.1111/j.1533-2500.2010.00441.x

11 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>

12 National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. 2013.

13 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>

14 Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: A systematic review. *Obes Rev*. 2019;20(12):1680–90.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A paciente em tela apresenta diagnóstico de fibromialgia. Já fez uso de amitriptilina, nortriptilina e ciclobenzaprina previamente, sem melhora desejada. Solicita o provimento judicial dos medicamentos duloxetine e pregabalina.

A fibromialgia é caracterizada pela dor musculoesquelética crônica difusa de origem desconhecida. Costuma ser desencadeada por um conjunto de fatores físicos e emocionais e é comumente acompanhada por sintomas de fadiga, dificuldades cognitivas, transtornos do sono e sintomas psiquiátricos, em especial, depressão (1,2). Estima-se que a prevalência desta condição na América do Norte e Europa esteja entre 0,5 a 5,8%. Não há um diagnóstico objetivo para fibromialgia; este é realizado a partir de critérios de exclusão de condições análogas, como síndromes neurológicas e depressão. Tampouco há um consenso quanto ao seu tratamento, entretanto existem protocolos e diretrizes de associações nacionais e internacionais, embora nem sempre consoantes (3). O que se sabe é que seu tratamento requer uma abordagem multidisciplinar com a combinação de tratamentos não-farmacológicos e farmacológicos. O uso de medicamentos para a dor tem como objetivo controlar o sintoma, permitindo que o paciente possa desempenhar suas atividades do dia-a-dia com maior qualidade e, especialmente, que possa dedicar-se à prática de exercícios físicos, até então o tratamento mais eficaz para a condição (3,4).

Serotonina e noradrenalina são neurotransmissores conhecidos pela sua participação no mecanismo da dor crônica. Pacientes com fibromialgia tem baixa concentração de serotonina e triptofano, seu precursor, justificando o uso de medicamentos antidepressivos no manejo dos

seus sintomas (5). Uma segunda alternativa terapêutica para o manejo da dor crônica são os anticonvulsivantes, com atividade no sistema GABA, cujo efeito analgésico está ligado à sua capacidade de se ligar a canais de cálcio dependentes de voltagem no sistema nervoso central, inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios que são importantes na produção e transmissão de estímulos dolorosos, além do uso de analgésicos potentes, como codeína e tramadol (3).