Nota Técnica 242116

Data de conclusão: 23/07/2024 11:36:29

Paciente

Idade: 63 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 242116

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 ao dia, uso contínuo.

Uso contínuo? -

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: Sim, diversos agentes antidepressivos e fármacos para o tratamento da dor fornecidos pelo SUS.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide 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. 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 (8). 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 osteoartrite de joelho (doença articular degenerativa) em pacientes com idade superior a 40 anos; e de transtorno de ansiedade generalizada. Comumente utilizada nas doses de 40 a 60 mg ao dia (9).
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 (10). 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 60 mg 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 doses diárias de 30 a 120 mg, concluindo que o efeito terapêutico na redução da dor é observado quando administradas doses a partir de 60 mg/dia.
Ainda no contexto da dor fibromiálgica, uma revisão publicada em 2022 (11) avaliou 8 revisões sistemáticas que compararam amitriptilina e duloxetina e encontrou que a amitriptilina foi mais efetiva na redução da dor em 3 das revisões selecionadas (12–14). Entretanto, a evidência foi considerada de baixa qualidade. Em outros 4 estudos (15–18), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos. Quanto ao desfecho distúrbios do sono, a amitriptilina foi mais eficaz em 5 dos estudos selecionados (12,14,18–20) com qualidade moderada de evidência. Em relação à aceitabilidade e segurança, os estudos apontam que os tratamentos com duloxetina tiveram menos descontinuação da terapia devido a efeitos adversos, mas a amitriptilina foi ligeiramente favorecida em relação à segurança. No entanto, a evidência foi considerada de baixa qualidade e destacou-se que as avaliações com a melhor qualidade que abordaram segurança e aceitabilidade (14,16) não encontraram diferenças significativas entre os medicamentos. Como conclusão, as autoras destacam que não foram encontradas evidências robustas o suficiente que comprovem o benefício do uso da duloxetina no tratamento destes dois sintomas.
Por fim, em metanálise realizada pelo governo canandese incluindo alternativas para o manejo de dor neuropática, 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) (21). 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 IRSN (12,0%).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
CLORIDRATO DE DULOXETINA	60 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL/AL X 30	13	R$ 86,42	R$ 1.123,46

* 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*(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.
O medicamento cloridrato de duloxetina é produzido por inúmeras empresas. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em Setembro de 2023, selecionou-se alternativa de menor custo. Trata-se do medicamento produzido pela empresa DR. REDDYS FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA e comercializado na forma farmacêutica de cápsulas. Com estes dados e com os dados informados pelo prescritor foi construída a tabela acima estimando o custo para um ano de tratamento.
Acerca da utilização da duloxetina no tratamento de fibromialgia, em análise econômica, a CONITEC estimou um impacto orçamentário, ao final de cinco anos, de R$379 milhões a R$ 757 milhões ao incorporar-se a duloxetina para o tratamento da fibromialgia (7).
Análise de custo-efetividade do governo canadense avaliou alternativas para manejo de dor crônica neuropática (pregabalina, gabapentina, amitriptilina, carbamazepina, tramadol e duloxetina) (21). 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 IRSN (duloxetina). Em paralelo, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) mostraram-se menos custosos, seguidos pelos IRSN (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; IRSN (duloxetina) elevariam para US$ 171 milhões 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 (22,23).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Espera-se eficácia no tratamento da dor equivalente às alternativas disponíveis pelo SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar da duloxetina ser uma alternativa eficaz no manejo da dor fibromiálgica, a evidência disponível aponta benefício na comparação com placebo. Não há superioridade na comparação com tratamentos ativos, como amitriptilina, fluoxetina ou gabapentina, disponíveis no SUS. Mesmo que fosse comprovada a superioridade, esse benefício deveria ser de grande magnitude para justificar o seu custo elevado. Ratificamos o parecer desfavorável da CONITEC em relação ao tratamento da fibromialgia com duloxetina(22).

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. Pathogenesis of fibromyalgia [Internet]. [Internet]. 2023. Disponível em: ttps://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-fibromyalgia?search=Pathogenesis%20of%20fibromyalgia%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Goldenberg D. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Initial treatment of fibromyalgia in adults. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=fibromialgia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H265051009
3. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. Biomedicines. 8 de maio de 2017;5(2).
4. Heymann RE, Paiva ES, Junior MH, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Rev Bras Reum. 2010;50(1):56–66.
5. 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
6. Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, et al. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. Pharmacol Ther. dezembro de 2001;92(2–3):179–212.
7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório para a sociedade: Duloxetina para o tratamento da dor neuropática e de fibromialgia. [Internet]. 2021. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210526_ReSoc277_duloxetina_dorneuropatica_fibromialgia.pdf
8. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 17 de outubro de 2012;10:CD006533.
9. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.
10. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 3 de janeiro de 2014;(1):CD007115.
11. de Farias ÁD, Eberle L, Amador TA, da Silva Dal Pizzol T. Comparing the efficacy and safety of duloxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: overview of systematic reviews. Adv Rheumatol Lond Engl. 8 de julho de 2020;60(1):35.
12. Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. JAMA. 14 de janeiro de 2009;301(2):198–209.

13. Sommer C, Alten R, Bär KJ, Bernateck M, Brückle W, Friedel E, et al. [Drug therapy of fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles]. Schmerz Berl Ger. junho de 2017;31(3):274–84.
14. Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. Rheumatol Oxf Engl. março de 2011;50(3):532–43.
15. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. Pain Pract Off J World Inst Pain. dezembro de 2011;11(6):516–27.
16. Smith B, Peterson K, Fu R, McDonagh M, Thakurta S. Drug Class Review: Drugs for Fibromyalgia: Final Original Report. Portland (OR); 2011.
17. Uçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum. 15 de setembro de 2008;59(9):1279–98.
18. Perrot S, Javier RM, Marty M, Le Jeunne C, Laroche F. Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies. Rheumatol Oxf Engl. agosto de 2008;47(8):1117–23.
19. Thorpe J, Shum B, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 19 de fevereiro de 2018;2(2):CD010585.
20. 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]. Schmerz Berl Ger. junho de 2012;26(3):297–310.
21. 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.
22. National Institute for Health and Care. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/cg173
23. National Institute for Health and Care. Medicines optimisation in chronic pain [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.nice.org.uk/advice/ktt21

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico, a parte autora possui diagnóstico de Fibromialgia (Evento 1, LAUDO2, Página 1). Encontra-se, em função disso, em tratamento com duloxetina 60 mg ao dia, com pregabalina 150 mg ao dia e com ciclobenzaprina 5 mg ao dia (Evento 1, LAUDO2, Página 1). Fora previamente tratada com fluoxetina 20 mg ao dia e com amitriptilina 25 mg ao dia, pelo período de seis meses, sem alívio da dor. Possui comorbidade com obesidade, hipertensão arterial sistêmica e hipotireoidismo, tratados com combinação de anti-hipertensivos (losartana e hidroclorotiazida) e levotiroxina. Apresenta, ainda, "sintomas depressivos associados" (Evento 1, OUT9, Página 1). Pleiteia, em processo, a manutenção do tratamento com duloxetina 60 mg ao dia e com ciclobenzaprina 5 mg ao dia.
A presente nota técnica versará sobre a utilização de duloxetina no tratamento de fibromialgia.
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 (3,4). O que se sabe é que seu tratamento requer uma abordagem multidisciplinar com a combinação de intervenções não-farmacológicas e farmacológicas. 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.

Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica, publicado em 2012, recomenda-se o uso de antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina) e de anticonvulsivantes (especificamente a gabapentina) no tratamento de dor crônica (5). De fato, medicamentos antidepressivos (como a duloxetina e a amitriptilina) e anticonvulsivantes (pregabalina e gabapentina), além de analgésicos potentes (como codeína e tramadol), são comumente utilizados no manejo dos sintomas de fibromialgia (6).