



## DULOXETINA

*Manel Pinteño Blanco. Servicio de Farmacia del Hospital Comarcal d'Inca  
Margarita Prats Riera. Servicio de Farmacia del Hospital de Formentera*

### DULOXETINA EN DEPRESIÓN MAYOR

"Este artículo de actualización ha tomado como base los informes de evaluación de Duloxetina realizados para las comisiones de farmacia y terapéutica de diversos hospitales (16-19), especialmente los redactados por los Hospitales de Fuenlabrada (19) y de la Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra (18), siguiendo la estructura y metodología del grupo Génesis de la SEFH".

#### 1.- DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Clorhidrato de Duloxetina

**Nombre comercial:** Cymbalta®, Xeristar®

**Laboratorio:** Lilly, Boehringer Ingelheim España

**Grupo terapéutico:** Otros antidepresivos

**Código ATC:** N06AX

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Receta médica. Financiado por la Seguridad Social.  
Aportación reducida (Cícero)

**Vía de registro:** Centralizado (EMA)

#### Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase	Código	Coste por unidad PVP con IVA (€)	Coste por unidad PVL con IVA (€)
Cymbalta® caps 30 mg	28 caps	651478.8	1,11	0,73
Cymbalta® caps 60 mg	28 caps	651479.5	1,77	1,18
Xeristar® caps 30 mg	28 caps	650590.8	1,11	0,73
Xeristar® caps 60 mg	28 caps	650498.7	1,77	1,18

#### 2.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

##### 2.1 Mecanismo de acción, indicaciones clínicas formalmente aprobadas y posología

Duloxetina es el segundo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) que sale al mercado, tras Venlafaxina. También inhibe débilmente la recaptación de dopamina sin una afinidad significativa por los receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos.

Se ha propuesto que la acción inhibitoria sobre el dolor que presenta es el resultado de la potenciación de los tractos descendentes inhibitorios del dolor en el sistema nervioso central.

##### 2.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

###### - AEM/ EMA Centralizado

17-12-2004: Tratamiento de los episodios depresivos mayores.

26-05-2005: Tratamiento del dolor neuropático periférico diabético en adultos.



#### - FDA

08-2004: Dolor neuropático en diabéticos, fibromialgia, tratamiento de episodios depresivos mayores y para incontinencia urinaria.

### 2.3 Posología

#### - Adultos:

- La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60mg una vez al día, independientemente de las comidas. En ensayos clínicos se han estudiado dosis superiores a 60mg/día hasta un máximo de 120mg/día repetidas en varias dosis al día. Sin embargo no existe evidencia clínica que sugiera que los pacientes que no responden a la dosis inicial recomendada se beneficien de incrementos en la dosis.
- Normalmente la respuesta terapéutica se observa a las 2-4 semanas de tratamiento.

#### - Pacientes de edad avanzada:

- Tan solo se disponen datos clínicos limitados. No se recomienda en pacientes mayores de 75 años hasta que no se dispongan de más datos sobre eficacia.

#### - Niños y adolescentes:

- No se ha estudiado la seguridad y eficacia en este grupo.

### 2.4 Farmacocinética

La farmacocinética de Duloxetina muestra una gran variabilidad interindividual, en parte debida al sexo, edad y tabaquismo, aunque ello no conlleva ajuste de dosis.

Se absorbe tras la administración oral, alcanzando el valor de C<sub>max</sub> a las 6 horas. La biodisponibilidad oral absoluta varía entre el 32%-80% (media 50%). Los alimentos retrasan el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima, de 6 a 10 horas, y disminuyen ligeramente el grado de absorción (aproximadamente un 11%), aunque estos cambios no tienen significación clínica.

Se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas, tanto a la albúmina como a la  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida. La unión a proteínas no se ve afectada por la insuficiencia renal o hepática.

Se metaboliza de forma extensiva por el hígado (citocromo P450) y los metabolitos se excretan principalmente en la orina. Se considera que los metabolitos circulantes son farmacológicamente inactivos.

La vida media de eliminación tras una dosis oral oscila entre 8 y 17 horas (media de 12 horas). El aclaramiento plasmático varía entre 33 y 261l/h (media de 101l/h).



## 2.5 Características comparadas con otros medicamentos similares

	Duloxetina	Venlafaxina	Paroxetina
<b>Posología</b>	60mg/día Hasta un máximo de 120mg	150mg/día Hasta un máximo de 375mg	20mg/día Hasta un máximo de 50mg/día
<b>Características diferenciales</b>			
<b>Absorción</b>			
<i>Biodisponibilidad</i>	32-80%	90 – 95%	50%
<i>1er paso hepático</i>	NO	NO	SÍ
<i>Nivel pl. estables</i>	7-14 días	7-14 días	7-14 días
<i>Tmax</i>	6 horas	2 – 4 horas	3 – 4 horas
<b>Distribución</b>			
<i>% unión a prot. plasma</i>	96%	95%	95%
<b>Metabolismo</b>			
<i>Hepático</i>	SÍ	SÍ	SÍ
<i>Metabolitos activos</i>	NO	SÍ	NO
<b>Eliminación</b>			
<i>T1/2</i>	12 horas	5 – 11 horas	21 horas
<b>Ajuste de dosis</b>			
<i>IR</i>	NO	SÍ	NO
<i>IH</i>	NO ESTÁ INDICADO	SÍ	NO

## 3.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

### 3.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone de la primera revisión del informe EPAR de la EMEA<sup>2</sup> (febrero de 2.006), en el que se evalúan 7 estudios pivotaes fase III: frente a placebo (HMBHa, HMBHb y HMBC) y de no-inferioridad frente a paroxetina (HMATa, HMATb, HMAYa, HMAYb). Los estudios HMATa, HMATb, HMAYa, HMAYb, HMBHa, HMBHb hacen hincapié en el tratamiento de sintomatología aguda, mientras que el estudio HMBC hace hincapié en la prevención de las recaídas

En fecha 21/12/07, se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE utilizando como palabras clave "Duloxetina" y "Major depressive disorder", limitando la búsqueda a "Randomized Controlled Trials". De esta búsqueda se encontraron 23 ensayos clínicos, 16 de los cuáles no se han tenido en cuenta, por no estar diseñados para evaluar la indicación aprobada o carecer de rigor metodológico. De los ensayos considerados, 6 se corresponden con los Ensayos Pivotaes anteriormente mencionados (el estudio HMATa no está publicado). El último estudio considerado, de publicación muy reciente (Perahia 2008), es el primer ensayo clínico publicado que compara directamente a los dos IRSN comercializados: Duloxetina y Venlafaxina.

Además, limitando la búsqueda anterior a "Meta-analysis", se han encontrado y tomado en consideración 2 estudios de interés (Vis 2005 y Eckert 2006), que comparan de forma indirecta Duloxetina con Venlafaxina y Fluoxetina, y 1 estudio de coste-efectividad (Van Baardewijk 2005).

### 3.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Los **criterios primarios de eficacia** empleados en todos los ensayos, con excepción del HMBC, han consistido en la variación media desde el inicio hasta el final del periodo de estudio en el **Test Psicométrico de Depresión de Hamilton (HAMD)**. Las puntuaciones registradas en esta escala se interpretan de la siguiente forma: Normalidad: ≤ 7 puntos; Depresión leve o menor: 8-14 puntos; Depresión Mayor: ≥ 15 puntos. El ensayo HMBC utiliza el **tiempo hasta recaídas**.



Como **criterios secundarios** se utilizan frecuentemente la **tasa de respondedores** (% pacientes tratados que experimentan una reducción de al menos un 50% en la escala HAMD-17) y **la tasa de remisiones** (% pacientes con puntuación final de 7 ó menos).

Además se hacen valoraciones en diferentes subescalas de la HAMD-17 y otras como **Escala de Valoración de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS)**, la **Impresión Global Clínica (GCI)** y la **Evaluación Global de Paciente (PGI)**.

### a) ENSAYOS FRENTE A PLACEBO

<b>HMBHa (Detke MJ et al. 2002)<sup>4</sup>; HMBHb (Detke MJ et al. 2002)<sup>5</sup></b>					
Estudios pivotaes fase III → randomizados, doble-ciego y controlados frente a placebo.					
<b>Pacientes:</b> 245 pacientes (HMBHa); 267 pacientes (HMBHb)					
<b>Tratamientos:</b> Se evalúa eficacia y seguridad de Duloxetina 60mg/día frente a placebo:					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Duloxetina 60 mg/día (HMBHa n=123; HMBHb n=128). Se incluyeron en el análisis de eficacia 121 (HMBHa) y 123 (HMBHb).</li> <li>Placebo (HMBHa n=122; HMBHb n=139). Se incluyeron en el análisis de eficacia 115 (HMBHa) y 136 (HMBHb).</li> </ul>					
<b>Duración del estudio:</b> 9 semanas					
<b>Criterios de inclusión:</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>edad ≥ 18 años, sexo masculino y femenino.</li> <li>Cumplían los criterios diagnósticos de Episodio Depresivo Mayor definido en la DSM-IV. Los datos basales de HAMD-17 eran ≥ 15 y la escala de CGI-S ≥ 4.</li> </ul>					
<b>Criterios exclusión:</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>patología diferente a EDP como primer diagnóstico, patología que impidiese adherirse al protocolo, falta de respuesta a 2 ó más tratamientos antidepresivos adecuados, depresión resistente al tratamiento, patología sistémica severa. Inicio o final de psicoterapia dentro de las 6 semanas del reclutamiento o inicio de psicoterapia durante el inicio del estudio. Historial de consumo de sustancia de abuso o dependencia dentro de 1 año del inicio de estudio.</li> </ul>					
<b>HMBHa</b>					
<b>Variables</b>	<b>HAMD17 basal</b>		<b>Cambio en HAMD17</b>	<b>95%IC</b>	<b>Valor p comparado a Placebo</b>
<b>V.Principal:</b>	<b>Valor medio</b>	<b>DE</b>	<b>LS media</b>		
<b>Cambio en HAMD17</b>					
* Duloxetina 60 mg/día	21,51	4,10	-9,47	(-5,55, -2,05)	< 0,001
* Placebo	21,09	3,71	-5,67		
<b>Variables Secundarias</b>	<b>Duloxetina (%)</b>	<b>Placebo (%)</b>	<b>RAR (95%CI)</b>	<b>P</b>	<b>NNT (95%CI)</b>
<b>Tasa de Respuesta HAMD17</b>	45	23	22% (10,2-33,7)	< 0,001	4,5(3-9,7)
<b>Tasa de Remisión HAMD17</b>	31	15	15% (5,5-26,5)	0,003	6 (3,8-18)
<b>HMBHb</b>					
<b>Variables</b>	<b>HAMD17 basal</b>		<b>Cambio en HAMD17</b>	<b>95%IC</b>	<b>Valor p comparado a Placebo</b>
<b>V.Principal</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>LS media</b>		
<b>Cambio en HAMD17</b>					
* Duloxetina 60 mg/día	20,28	3,32	-8,75	(-3,45, -0,02)	0,048
* Placebo	20,49	3,421	-7,02		
<b>Variables Secundarias</b>	<b>Duloxetina (%)</b>	<b>Placebo (%)</b>	<b>RAR (95%CI)</b>	<b>P</b>	<b>NNT (95%CI)</b>
<b>Tasa de Respuesta HAMD17</b>	50	35	15% (3-27)	0,017	6,7(3,7-32)
<b>Tasa de Remisión HAMD17</b>	32	24	8% (-3 - 19)	0,212	12 (5 - ∞)
N= número pacientes; HAMD17= 17 ítems Hamilton Depression Rating Scale; DE=Desviación Estándar; LS= Least Square; CI= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; NNT= Número Necesario a Tratar					



## COMENTARIOS DE LOS ENSAYOS HMBHa y HMBHb

1. En ambos ensayos Duloxetina redujo de forma significativa la puntuación de la escala HAMD-17 comparada con placebo. Esta diferencia, pese a que fue estadísticamente significativa en ambos estudios, únicamente fue clínicamente relevante en el HMBHa, ya que en el HMBHb la diferencia fue inferior a los 2,73 puntos para los que se había diseñado el estudio.
2. Se considera que lo más adecuado para determinar la eficacia de los antidepresivos es la remisión del episodio. Sólo el HMBHa demostró superioridad sobre placebo en este aspecto.

### HMBC (Perahia DG et al. 2006)<sup>8</sup>

Estudio pivotal fase III → randomizado, doble-ciego y controlado frente a placebo.

**Tratamientos:** Se evalúa la prevención de recaídas en los pacientes que habían obtenido respuesta a un tratamiento previo de 12 semanas con Duloxetina 60mg/día (fase inicial abierta) y que fueron aleatorizados a Duloxetina 60mg/día o placebo durante 26 semanas más (fase continuación). Si se producía recaída, los pacientes entraban en una tercera fase de rescate, en la que los pacientes que recibían placebo pasaban a recibir Duloxetina 60mg/día, mientras que los que recibían Duloxetina 60mg/día pasaban a recibir Duloxetina 120mg/día.

**Pacientes:** 533 (fase inicial abierta); 278 (fase continuación) → Duloxetina 60 mg/día (n=136) y Placebo (n=142)

**Duración del estudio:** fase inicial abierta → 12 semanas; fase continuación → 26 semanas

#### Criterios de inclusión:

- edad ≥ 18 años, sexo masculino y femenino.
- Cumplían los criterios diagnósticos de Episodio Depresivo Mayor definido en la DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada MINI, con HAMD-17 ≥ 18 y la escala de CGI-S ≥ 4.
- Haber pasado al menos otro episodio depresivo mayor antes de entrar en el estudio.

#### Fase continuación

- Sin diagnóstico de depresión mayor según DSM-IV en las semanas 10 y 12 de la fase aguda.
- HAM-D17 ≤ 9 y CGI-S ≤ 2

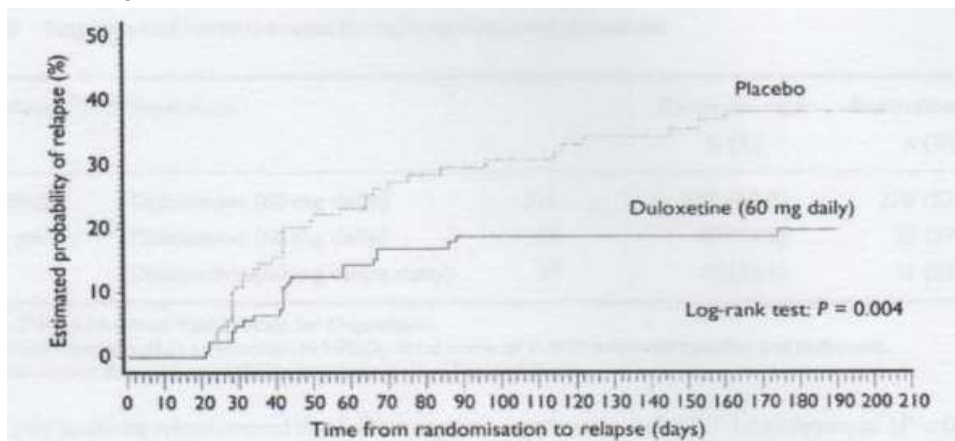
#### Criterios exclusión:

- Diagnóstico DSM-IV diferente a depresión mayor, o diagnóstico de cualquier cuadro de ansiedad durante el año anterior; depresión resistente al tratamiento; riesgo grave de suicidio; condición médica grave.

La recaída se definió como aumento en CGI-S ≥ 2 puntos respecto a la obtenida en la semana 12, y criterio de depresión mayor en MINI en 2 visitas separadas al menos 2 semanas.

### Resultados

#### Tiempo hasta la aparición de recaídas:



	Duloxetina n=132 (%)	Placebo n=137 (%)	RAR (95%CI)	P	NNT (95%CI)
<b>% recaídas</b>	17,4	28,5	-11% (-1,1, -21)	0,042	10 (5 - 91)

N= número pacientes; HAMD17= 17 ítems Hamilton Depression Rating Scale; CI= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; NNT= Número Necesario a Tratar



## COMENTARIOS DEL ENSAYO HMBC

1. En este estudio, que evaluó la prevención de recaídas en pacientes que habían obtenido respuesta a un tratamiento previo de 12 semanas con Duloxetina, los pacientes en tratamiento con Duloxetina mostraron un tiempo hasta la aparición de recaídas significativamente superior a placebo.
2. El porcentaje de recaídas en los pacientes en tratamiento con Duloxetina fue significativamente inferior a placebo (17,4% frente a 28,5%).

## b) ENSAYOS NO-INFERIORIDAD FRENTE A PAROXETINA

<b>HMATb (Goldstein DJ et al. 2004)<sup>7</sup></b>						
Ensayo pivotal fase III → randomizado, doble-ciego y controlado frente a placebo y Paroxetina.						
<b>Pacientes:</b> 353 pacientes						
<b>Tratamientos:</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duloxetina 20 mg/12 horas (n=86)</li> <li>• Duloxetina 40 mg/12 horas (n=91)</li> <li>• Paroxetina 20 mg/día (n=87)</li> <li>• Placebo (n=89)</li> </ul>						
<b>Duración del estudio:</b> 8 semanas						
<b>Criterios de inclusión:</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacientes con Episodios de Depresión Mayor estadio IV (DSM-IV) durante 8 semanas. La variable principal analizada era el cambio en la cifra de HAMD-17 respecto al valor inicial.</li> <li>• edad ≥ 18 años, sexo masculino y femenino.</li> </ul>						
<b>Criterios de exclusión:</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• patología diferente a EDP como primer diagnóstico, patología que impidiese adherirse al protocolo, falta de respuesta a 2 ó más tratamientos antidepresivos adecuados, depresión resistente al tratamiento farmacológico, patología sistémica severa, inicio o final de psicoterapia dentro de las 6 semanas del reclutamiento o inicio de psicoterapia durante el inicio del estudio, historial de consumo de sustancia de abuso o dependencia dentro de 1 año del inicio de estudio.</li> </ul>						
El estudio se diseñó para poder detectar una diferencia de 3,25 puntos en HAMD-17. Fijaron un delta de no-inferioridad de 2,2 en la escala HAMD-17						
<b>Variables evaluadas en el estudio</b>		<b>HAMD17 basal</b>		<b>Cambio en HAMD17</b>	<b>95%IC</b>	<b>Valor p comparado a Placebo</b>
<b>V.Principal: Cambio en HAMD17</b>		<b>Valor medio</b>	<b>DE</b>	<b>LS media</b>		
Duloxetina 40 mg/día (n=84)		18,63	5,85	-6,08	(-4,47, -0,35)	0,022
Duloxetina 80 mg/día (n=86)		18,06	4,52	-6,77	(-5,15, -1,06)	0,003
Paroxetina 20 mg/día (n=84)		17,65	5,13	-5,18	(-3,56, -0,55)	0,150
Placebo (n=88)		17,19	5,11	-3,67	---	---
<b>Variables Secundarias</b>	<b>Duloxetina 40mg (A) n=84 (%)</b>	<b>Duloxetina 80mg (B) n=86 (%)</b>	<b>Paroxetina 20mg(C) n=84 (%)</b>	<b>Placebo n=88(D) (%)</b>	<b>RAR (95%CI) entre B y C</b>	<b>NNT (95%CI) Entre B y C</b>
<b>Tasa Respuesta HAMD17:</b>	44	51	40	31	11% (-4, 25) NS	9 (4-∞)
<b>Tasa Remisión HAMD17:</b>	35	50	37	30	13% (-1,7, 27) NS	8 (4-∞)
N= número pacientes; HAMD17= 17 ítems Hamilton Depression Rating Scale; DE=Desviación Estándar; LS= Least Square; CI= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; NNT= Número Necesario a Tratar						



## COMENTARIOS DEL ENSAYO HMATb

1. Comparado con placebo, tanto Duloxetina 40mg/día como Duloxetina 80mg/día redujeron de forma significativa la puntuación HAMD-17, pero sólo Duloxetina 80mg/día obtuvo diferencias significativas frente a Paroxetina.
2. En tasa de respuesta y remisión Duloxetina 80mg/día tuvo diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo, pero comparando Duloxetina 80 mg/día frente a Paroxetina no existen diferencias significativas en respuesta y remisión.
3. En el estudio HMA Ta, no publicado y aparentemente idéntico a éste, no se obtuvieron diferencias significativas en ninguna de las dos dosis de Duloxetina frente a placebo en la reducción de la puntuación HAMD-17.

<b>HMA Ya (Detke MJ et al. 2004)<sup>6</sup>; HMA Yb (Perahia DG et al. 2006)<sup>9</sup></b>					
Ensayos pivotaes fase III → randomizados, doble-ciego y controlados frente a placebo y Paroxetina.					
<b>Pacientes:</b> 367 (HMA Ya): 392 (HMA Yb)					
<b>Tratamientos:</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duloxetina 80mg/día (HMA Ya n=95; HMA Yb n=93)</li> <li>• Duloxetina 120mg/día (HMA Ya n=90; HMA Yb n=102)</li> <li>• Placebo (HMA Ya n=93; HMA Yb n=99)</li> <li>• Paroxetina 20mg/día (HMA Ya n=86; HMA Yb n=97)</li> </ul>					
<b>Duración del estudio:</b> Fase aguda: 8 semanas + Fase continuación: 6 meses					
<b>Criterios de inclusión:</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacientes con Episodios de Depresión Mayor estadio IV (DSM-IV) durante 8 semanas. La variable principal analizada era el cambio en la cifra de HAMD-17 respecto al valor inicial.</li> <li>• edad ≥ 18 años, sexo masculino y femenino.</li> </ul>					
<b>Criterios de exclusión:</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• patología diferente a EDP como primer diagnostico, patología que impidiese adherirse al protocolo, falta de respuesta a 2 ó más tratamientos antidepresivos adecuados, depresión resistente al tratamiento farmacológico, patología sistémica severa, inicio o final de psicoterapia dentro de las 6 semanas del reclutamiento o inicio de psicoterapia durante el inicio del estudio, historial de consumo de sustancia de abuso o dependencia dentro de 1 año del inicio de estudio.</li> </ul>					
Los estudios se diseñaron para detectar una diferencia de 3,25 puntos en HAMD-17. Fijaron un delta de no-inferioridad de 2,2 en la escala HAMD-17					
<b>HMA Ya</b>					
<i>Variables evaluadas</i>	<i>HAMD17 basal</i>		<i>Cambio en HAMD17</i>	<i>95%IC</i>	<i>Valor p comparado a Placebo</i>
<i>V.Principal: Cambio en HAMD17</i>	<i>Valor medio</i>	<i>DE</i>	<i>LS media</i>		
Duloxetina 80 mg/día (n=93)	19,88	3,54	-10,22	(-3,73, -0,58)	0,007
Duloxetina 120mg/día(n=93)	20,17	3,41	-11,06	(-4,56, -1,41)	< 0,001
Paroxetina 20 mg/día(n=85)	20,26	4,14	-10,83	(-4,37, -1,15)	0,001
Placebo (n=93)	19,86	3,58	-8,07	---	---
<b>Variables Secundarias:</b>	<b>Duloxetina 80 mg n=84 (%)</b>	<b>Duloxetina 120 mg n=86 (%)</b>	<b>Paroxetina 20 mg n=84 (%)</b>	<b>Placebo n=88 (%)</b>	
Estimaciones de las Probabilidades con método MMRM					
<b>Tasa Respuesta HAMD17:</b>	70	77	82	47	
<b>Tasa Remisión HAMD17:</b>	51	58	47	30	
<b>HMA Yb</b>					
<i>Variables evaluadas</i>	<i>HAMD17 basal</i>		<i>Cambio en HAMD17</i>	<i>95%IC*</i>	<i>Valor p comparado a Placebo*</i>
<i>V.Principal: Cambio en HAMD17</i>	<i>Valor medio</i>	<i>DE</i>	<i>LS media*</i>		
Duloxetina 80 mg/día (n=93)	21,30	2,96	-11,06	(-2,53, 0,67)	0,253
Duloxetina 120mg/día(n=102)	21,38	4,46	-11,64	(-3,06, 0,02)	0,054
Paroxetina 20 mg/día(n=97)	21,03	3,38	-10,61	(-2,07, 1,11)	0,552
Placebo (n=99)	20,58	3,73	-10,13	---	---



*N= número pacientes; HAMD17= 17 ítems Hamilton Depression Rating Scale; DE=Desviación Estándar; LS= Least Square; CI= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; NNT= Número Necesario a Tratar; MMRM: Mixed-effects Model Repeated Measures ( para analizar resultados de eficacia longitudinales)*

## COMENTARIOS DE LOS ENSAYOS HMAYa Y HMAYb

1. En el ensayo HMAYa se redujo de forma estadísticamente significativa la puntuación HAMD-17 entre ambas dosis de Duloxetina y placebo, siendo sólo para la dosis de Duloxetina 120mg/día la diferencia respecto a placebo superior a los 3,25 puntos para los que el estudio estaba diseñado. En el estudio HMAYb, aparentemente idéntico al anterior, Duloxetina no fue superior comparada con placebo.
2. En cuanto a las variables secundarias, en el estudio HMAYa, tanto las tasas de respuesta como las tasas de remisión fueron superiores frente a placebo en ambos grupos de Duloxetina y en Paroxetina, de forma estadísticamente significativa. Al comparar frente a Paroxetina no existen diferencias significativas en respuesta y remisión. Los resultados se resumen en la tabla siguiente:

Variables Secundarias	Duloxetina 120mg/día Vs. Paroxetina 20mg/día		Duloxetina 80mg/día Vs. Paroxetina 20mg/día	
	RAR (95%CI)	NNT (95%CI)	RAR (95%CI)	NNT (95%CI)
<b>Tasa Respuesta HAMD17</b>	12% (-0,39, 24,4)	8(4-∞)	5% (-0,39, 24,4)	20(6-∞)
<b>Tasa Remisión HAMD17</b>	4% (-10, 18,27)	25 (5-∞)	11% (-3,6, 25,6)	9 (4-∞)

3. En ambos estudios además de la fase aguda se realizó una fase de continuación (6 meses) en los pacientes que obtuvieron respuesta al tratamiento, pero sus resultados sólo pueden ser considerados como adicionales ya que los estudios de extensión no son los adecuados para evaluar la eficacia en prevención de recaídas, puesto que existe el riesgo de que los resultados sean ambiguos (diferente tasa de abandonos en las primeras semanas, el hecho de que los respondedores a placebo pueden continuar siendo respondedores, los grupos de pacientes pueden no ser comparables...). Para un estudio de prevención de recaídas los pacientes que no responden al tratamiento deberían haber sido reaseñados al tratamiento activo o a placebo.

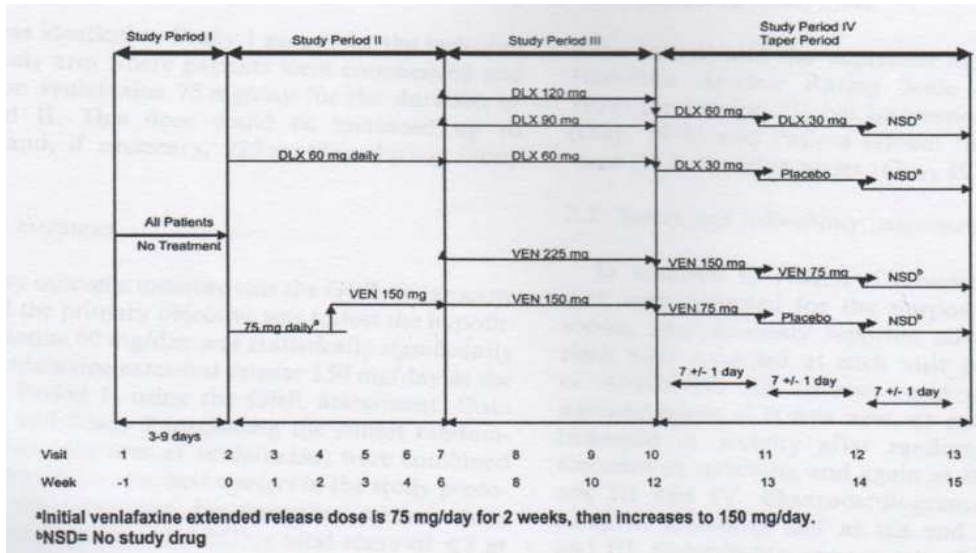


### c) ENSAYOS NO-INFERIORIDAD FRENTE A VENLAFAXINA

#### Perahia et al. 2008<sup>10</sup>

Ensayo clínico fase III → randomizado, doble-ciego y controlado frente a Venlafaxina retard. Consiste en dos ensayos paralelos:

**El primer ensayo** consta de dos brazos, tal y como se detalla a continuación:



En el periodo II los pacientes se randomizaron a Duloxetina o Venlafaxina retard. Durante el periodo III, la dosis podía incrementarse si el investigador lo consideraba apropiado (90mg/día o 120mg/día en el caso de Duloxetina, y 225mg/día en el caso de Venlafaxina), no pudiéndose reducir. Durante el periodo IV se procedía al desescalado.

**El segundo ensayo** es idéntico al primero, pero con un brazo más consistente en Venlafaxina Retard 75mg/día durante los periodos II y III, pudiéndose incrementar durante el periodo III si el investigador lo consideraba apropiado a 150mg/día o 225 mg/día.

**Pacientes:** 667 pacientes (suma ambos ensayos)

**Tratamientos:**

- Duloxetina 60mg/día (n=330)
- Venlafaxina Retard 150mg/día (75mg/día las primeras dos semanas)(n=337)

**Duración del estudio:** 15 semanas

**Criterios de inclusión:**

- edad ≥ 18 años, sexo masculino y femenino.
- Episodio de Depresión Mayor (según DSM-IV) confirmado mediante MINI, que hubieran tenido al menos 1 episodio de depresión mayor previo, y cuyos valores basales de HAMD-17 fueran ≥18.

**Criterios de exclusión:**

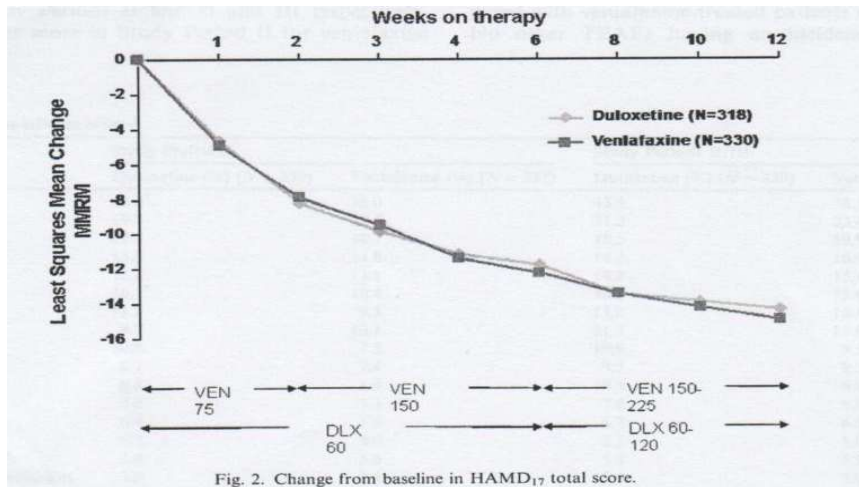
- Diagnóstico DSM-IV diferente a depresión mayor, o diagnóstico de cualquier cuadro de ansiedad durante el año anterior; diagnóstico previo de trastorno bipolar, esquizofrenia u otro desorden psicótico; depresión resistente al tratamiento; historial de fracaso al tratamiento con Venlafaxina o cualquier otro ISRN; riesgo importante de suicidio; historial de consumo de sustancias de abuso o dependencia

Es un estudio de no-inferioridad, en el que la variable principal es el cambio en HAMD-17 tras 6 y 12 semanas de tratamiento (periodo II), tomando como margen de no inferioridad del límite superior del 97,5%CI el valor de 1,15 (50% del efecto de Venlafaxina vs. Placebo)



**Resultados**

**Variable primaria: Cambio en HAMD-17\***



\*No se detallan los valores numéricos en el estudio

<b>Variabls Secundarias</b> Estimaciones de Probabilidades método MMRM	<b>Duloxetina</b> n=318 (%)	<b>Venlafaxina</b> n=330 (%)	<b>RAR (95%CI)</b>	<b>NNT (95%CI)</b>
<b>Tasa Respuesta HAMD17</b> <b>Semana 6</b>	51,6	54,5	-3,0% (-10,7; 4,7)	34 (22 - ∞)
<b>Tasa Respuesta HAMD17</b> <b>Semana 12</b>	62,6	69,1	-3,7% (-11,0; 3,5)	27 (29 - ∞)
<b>Tasa Remisión HAMD17</b> <b>Semana 6</b>	31,4	35,2	-6,5% (-13,8; 0,8)	16 (8 - ∞)
<b>Tasa Remisión HAMD17</b> <b>Semana 12</b>	48,1	50,3	-2,2% (-9,9; 5,5)	46 (19 - ∞)

*n= número pacientes; HAMD17= 17 ítems Hamilton Depression Rating Scale; CI= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; NNT= Número Necesario a Tratar; MMRM: Mixed-effects Model Repeated Measures (para analizar resultados de eficacia longitudinales)*

**COMENTARIOS DEL ENSAYO**

- El estudio no logra demostrar la no-inferioridad de Duloxetina respecto a Venlafaxina retard ya que los límites superiores del 97,5%CI de la diferencia de puntuación HAMD-17 superan el valor pre-establecido de 1,15, siendo de 1,91 en el análisis por intención de tratar y 1.77 en el análisis por protocolo). Los autores comentan como posible explicación que usar como valor el 50% del efecto del comparador, junto con la escasa información disponible de los efectos de Venlafaxina sobre la escala HAMD-17, pueden haber contribuido a determinar un margen de no-inferioridad demasiado restrictivo.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de remisión y respuesta entre ambos fármacos.
- Debido a los problemas metodológicos del estudio es necesario disponer de más estudios comparativos bien diseñados y de mayor duración para poder determinar las diferencias reales entre ambos fármacos.



### 3.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

#### -Validez interna:

Todos los estudios considerados han sido financiados por el laboratorio comercializador de la especialidad farmacéutica. Pese a que son ensayos aleatorizados, sólo en HMA**T**b se explica cómo se realiza la aleatorización. En los ensayos HMA**B**a y HMA**Y**a, pese a realizar el seguimiento de todos los pacientes, no se detalla el devenir de los mismos. Todos los estudios realizan análisis por ITT, y la comparabilidad de los grupos se mantiene tanto al principio como al final del estudio (en el caso de las fases de continuación de los ensayos HMA**Y**a y HMA**Y**b no puede asegurarse). En los ensayos de no-inferioridad comparados con Paroxetina, el objetivo del estudio está claramente definido, pese a que la elección del valor de no-inferioridad (2,2) es bastante elevado y podría no estar justificado ya que las diferencias observadas de Paroxetina frente a placebo en estos estudios van de 0,48 a 2,75. En el ensayo de no-inferioridad frente a Venlafaxina, el objetivo del estudio también está claramente definido, y se selecciona como margen de no-inferioridad el 50% del efecto de Venlafaxina frente a placebo, pese a que al no verificarse el objetivo del estudio los autores argumentan que la escasa información disponible de los efectos de Venlafaxina sobre la puntuación de la escala HAMD-17 pueden haber contribuido a determinar un margen de no-inferioridad demasiado restrictivo.

#### -Aplicabilidad:

La aplicabilidad de los resultados de los estudios a la práctica clínica está limitada por varias razones: en primer lugar, los estrictos criterios de inclusión y de exclusión de pacientes, en concreto la exclusión de pacientes no-respondedores a dos o más antidepresivos durante el periodo depresivo actual supone un sesgo de selección importante; en segundo lugar, el variable rango de dosis utilizado, ya que sólo dos de los estudios utilizan una dosis igual a la autorizada; en tercer lugar, el elevado porcentaje de pérdidas comunicado en algunos estudios.

#### -Relevancia Clínica:

Aunque los resultados no son consistentes en todos los ensayos clínicos se puede considerar que Duloxetina es superior en eficacia a placebo. Frente a Paroxetina, pese a que se demostró no-inferioridad en los estudios, tal y como se ha mencionado existen limitaciones en los análisis que pueden cuestionar los resultados. Frente a Venlafaxina, con quién comparte el mismo mecanismo de acción, no ha logrado demostrar la no-inferioridad, si bien se precisa disponer de más estudios comparativos bien diseñados y de mayor duración.

### 3.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

El objetivo principal del **meta-análisis de Vis MJ et al. (2005)**<sup>11</sup> fue hacer una comparación indirecta de la eficacia de Duloxetina y Venlafaxina Retard, al no haberse publicado en el momento de su realización ningún ensayo comparativo directo:

- El Rango de dosis para Duloxetina fue de 40-120 mg/día y para Venlafaxina 75-225 mg/día durante un periodo mínimo de 8 semanas de tratamiento.
- Los criterios diagnósticos y de inclusión (cifras iniciales de HMA**D**-17) fueron los mismos que los expuestos en los estudios pivotaes, así como, los criterios de exclusión.
- Las variables principales de estudio fueron las tasas de respuesta y remisión (variables secundarias en estudios pivotaes), definidas como:
  - Tasa de Respuesta HAMD17: una reducción del  $\geq 50\%$  en el HAMD17 comparando el dato al inicio y final del estudio



- Tasa de Remisión HAMD17: una cifra de HAMD17 < 7 puntos al final.
- No se pudo emplear la variación de HAMD-17, como variable de estudio en la meta-análisis, debido a que en los estudios de Duloxetina se empleaba el HAMD-17 y en los de Venlafaxina el HAMD-21.

Se analizaron 8 RCTs, 5 de Duloxetina y 3 Venlafaxina.

<b>Vis MJ et al. 2005<sup>11</sup></b>					
<i>Duloxetina: Fármaco Experimental; Venlafaxina: Fármaco Control</i>					
<b>Resultados Análisis Principal (n=1.754)</b>					
<b>Variables Principales</b>	<b>Duloxetina (%)</b>	<b>Venlafaxina (%)</b>	<b>RAR (95%CI)</b>	<b>P</b>	<b>NNT (95%CI)</b>
<b>Tasa Respuesta HAMD17:</b>	18,6 (n=675)	24,4 (n=278)	6% (5-10)	< 0,001	17(9-514)
<b>Tasa Remisión HAMD17:</b>	14,2 (n=675)	17,8 (n=186)	3,6% (-2,7, 8,7)	NS	NS
<b>Resultados Análisis Sensibilidad (n= 2.262)</b>					
<b>Variables Principales</b>	<b>Duloxetina (%)</b>	<b>Venlafaxina (%)</b>	<b>RAR (95%CI)</b>	<b>P</b>	<b>NNT (95%CI)</b>
<b>Tasa Respuesta HAMD17:</b>	15,5 (n=807)	23,1 (n=400)	7,6% (5-10)	< 0,001	13(8-33)
<b>Tasa Remisión HAMD17:</b>	11,3 (n=807)	16 (n=307)	4,7% (0,3-9)	< 0,001	21 (11-287)
<i>N= número pacientes(diferente en el brazo Venlafaxina para remisión y respuesta; CI= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; NNT= Número Necesario a Tratar</i>					

### COMENTARIOS DEL META-ANÁLISIS

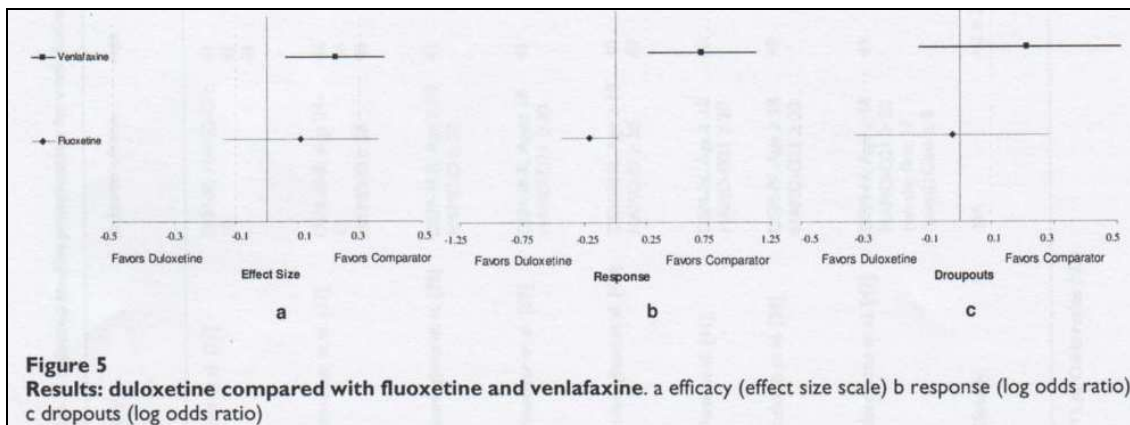
1. Ambos fármacos comparados con Placebo fueron significativamente mejores tanto para respuesta como para remisión. Cuando, de forma indirecta, se compararon las diferencias entre Duloxetina y Venlafaxina, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto para respuesta como para remisión.
2. Además, los resultados de RAR y NNT no demuestran que Duloxetina sea una alternativa más eficaz que Venlafaxina.
3. Los autores del meta-análisis concluyen que Venlafaxina tiende a tener una favorable mejora en las tasas de remisión y respuesta comparado con Duloxetina. Sin embargo, la tasa de abandonos y efectos adversos no fueron diferentes. Se precisa de una comparación directa para garantizar esta tendencia

**Eckert et al (2006)<sup>12</sup>** realizaron una revisión sistemática de la eficacia de Duloxetina, Fluoxetina y Venlafaxina versus placebo en el tratamiento de Episodios de Depresión Mayor, llevando a cabo posteriormente comparaciones indirectas entre ellos, al no haberse publicado tampoco en el momento de su realización ningún ensayo comparativo directo entre Duloxetina y Venlafaxina. Analiza 39 ensayos clínicos: 9 con Duloxetina, 22 con Fluoxetina y 8 con Venlafaxina:

- El Rango de dosis fue de 40-120 mg/día para Duloxetina, de 20-80mg /día para Fluoxetina, y de 75-225 mg/día para Venlafaxina
- La duración de tratamiento fue de 8-9 semanas para Duloxetina, 5-12 semanas para Fluoxetina, y 6-12 semanas para Venlafaxina.

- Los criterios diagnósticos y de inclusión fueron los mismos que los expuestos en los estudios pivotaes anteriormente mencionados, así como, los criterios de exclusión. Se incluyeron aquellos estudios que reportaban los resultados en la escala HAMD (tanto D-17, 21 ó 24)
- Las variables secundarias incluyeron tasas de respuesta y abandonos.

Los resultados de las comparaciones pueden verse en la siguiente figura:



### COMENTARIOS DEL ESTUDIO

1. Cuando se compararon de forma indirecta Duloxetina con Fluoxetina y Venlafaxina, no se encontraron diferencias significativas de eficacia entre Duloxetina y Fluoxetina, mientras que Venlafaxina fue significativamente superior a Duloxetina en eficacia y respuesta.
2. Los análisis de sensibilidad efectuados mostraron consistencia en los resultados.
3. Los autores del meta-análisis concluyen que en ausencia de ensayos comparativos directos, los resultados sugieren que Venlafaxina es superior a Duloxetina.

### 3.4. Evaluación de fuentes secundarias: evaluaciones previas por organismos independientes

VALORACIONES DE CENTROS AUTONÓMICOS		
CENTRO	FECHA	VALORACIÓN (En Depresión)
Andalucía	Junio 2006	No aporta nada nuevo
Aragón	Marzo 2006	No aporta ventajas
Asturias	Marzo 2006	Aportación terapéutica: Nula
Baleares	Abril 2007	No ha demostrado ninguna ventaja
Cantabria	Enero 2007	Potencial terapéutico nulo o pequeño
Castilla la Mancha	Marzo 2006	No aporta nada nuevo
Cataluña	Agosto 2007	No supone ningún avance terapéutico
Galicia	Marzo 2006	Experiencia clínica insuficiente.
Madrid	Septiembre 2006	No aporta ventajas
Navarra	Marzo 2006	No muestra ventajas frente a ISRS
País Vasco	Marzo 2006	No aporta nada nuevo
OTRAS VALORACIONES INDEPENDIENTES		
FUENTE	FECHA	VALORACIÓN (En Depresión)
PAM	Enero 2006	No implica ninguna mejora
Micromedex	2007	Similar a Venlafaxina



#### 4. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

##### 4.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

##### Hudson JI et al. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2005; 20:327-341<sup>14</sup>

Estudio que examina la seguridad y tolerabilidad de Duloxetina analizando 8 RCTs (incluidos los pivotaes evaluados en área de eficacia) donde Duloxetina 40-120 mg/día (n=1.139) y Placebo (n=777). Para evaluar la seguridad se analizaron los efectos adversos durante la fase de tratamiento por comunicación espontánea, los efectos adversos serios, tasas de suspensión, cambios en signos vitales, valores de laboratorio y electrocardiogramas.

Efecto Adverso Serio (EAS) fue definido como un evento que desenlazase con la muerte del paciente, hospitalización severa, incapacidad permanente, cáncer, anomalía congénita, compromiso vital u otros.

Efecto Adverso Emergente tras Suspensión (EAES) fue definido como un evento que apareciese después de haber finalizado la fase aguda del tratamiento, generalmente tras una suspensión brusca sin fase descendente.

Las características demográficas de los pacientes fueron similares salvo en el peso que el grupo de Duloxetina tenía una mayor media de peso significativamente respecto a Placebo. Del total de los pacientes 2/3 eran mujeres, con una media de edad de 42,5 años. La duración media a la exposición del fármaco fue de 56 días.

En la siguiente tabla se muestran los efectos adversos acontecidos durante la fase de tratamiento que conllevaron a la suspensión del tratamiento:

<b>Efectos adversos que conllevaron a la suspensión del tratamiento</b>			
<b>Eventos que conllevaron a suspensión &gt; 0,2% de los pacientes</b>			
	<b>Duloxetina (n=1.139) n (%)</b>	<b>Placebo (n=777) n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Cualquier evento</b>	<b>111 (9,7)</b>	<b>33 (4,2)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Nauseas</b>	<b>16 (1,4)</b>	<b>1 (0,1)</b>	<b>0,002</b>
Somnolencia	8 (0,7)	2 (0,3)	0,216
Fatiga	7 (0,6)	1 (0,1)	0,153
Mareo	6 (0,5)	2 (0,3)	0,485
Insomnio	6 (0,5)	1 (0,1)	0,252
Cefalea	5 (0,4)	3 (0,4)	1,00
Rash	5 (0,4)	2 (0,3)	0,708
Disfunción eréctil <sup>a</sup>	4 (0,4)	0(0)	0,152
Vómitos	3 (0,3)	2 (0,3)	1,00
Anorgasmia	3 (0,3)	0 (0)	0,276

n: número de pacientes en el grupo; n: número de pacientes que reportan efectos adversos.  
a: ajustado a sexo (número de pacientes masculinos n=378)

En la siguiente tabla se muestran los efectos adversos acontecidos durante la fase de tratamiento, comunicados de forma espontánea:



<b>Efectos adversos emergentes durante el tratamiento</b>			
<b>Efectos adversos reportados por &gt; 2% de los pacientes tratados con Duloxetina y con una tasa superior al grupo de Placebo.</b>			
	<b>Duloxetina (n=1.139) n (%)</b>	<b>Placebo (n=777) n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Nauseas</b>	<b>227 (19,9)</b>	<b>54 (6,9)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Boca seca</b>	<b>166 (14,6)</b>	<b>49 (6,3)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Estreñimiento</b>	<b>130 (11,4)</b>	<b>31 (4)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Insomnio</b>	<b>113 (9,9)</b>	<b>47 (6)</b>	<b>0,002</b>
<b>Mareo</b>	<b>101 (8,9)</b>	<b>37 (4,7)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Fatiga</b>	<b>94 (8,3)</b>	<b>37 (4,8)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Diarrea	88 (7,7)	29 (3,7)	0,065
<b>Somnolencia</b>	<b>81 (7,1)</b>	<b>43 (5,5)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Aumento sudoración</b>	<b>70 (6,1)</b>	<b>21 (2,7)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Disminución apetito</b>	<b>67 (5,9)</b>	<b>12 (1,5)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Vómitos</b>	<b>52 (4,6)</b>	<b>15 (1,9)</b>	<b>0,027</b>
<b>Visión borrosa</b>	<b>41 (3,6)</b>	<b>20 (2,6)</b>	<b>0,002</b>
Ansiedad	31 (2,7)	10 (1,3)	0,291
<b>Temblor</b>	<b>31 (2,7)</b>	<b>15 (1,9)</b>	<b>0,002</b>
<b>Disminución libido</b>	<b>29 (2,5)</b>	<b>6 (0,8)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Dolor abdominal	27 (2,4)	4 (0,5)	0,426
<b>Perdida peso</b>	<b>27 (2,4)</b>	<b>14 (1,8)</b>	<b>0,001</b>
<b>Anorgasmia</b>	<b>25 (2,2)</b>	<b>4 (0,5)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Sofocos</b>	<b>24 (2,1)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0,024</b>
<b>Disfunción eréctil<sup>a</sup></b>	<b>16 (4,2)</b>	<b>6 (0,8)</b>	<b>0,013</b>
Retardo en eyaculación <sup>a</sup>	10 (2,6)	2 (0,8)	0,138
Alteración eyaculación <sup>a</sup>	8 (2,1)	2 (0,8)	0,096

n: número de pacientes en el grupo; n: número de pacientes que reportan efectos adversos.  
a: ajustado a sexo (número de pacientes masculinos n=378)

En la siguiente tabla se muestran los RAR y NNH de Duloxetina Vs Placebo:

<b>Hudson JI et al. 2005<sup>14</sup></b>					
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>Duloxetina n=1.139</b>	<b>Placebo n=777</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNH (IC 95%)*</b>
- Efectos Adversos Totales	73,4%	65,1%	8,3 (4,1-12,4)	-	12 (8-24)
- Efectos Adversos motivo suspensión.	9,7%	4,2%	5,5 (3,1-7,8)	<0,001	18 (13-32)
-Efectos Adversos Serios	0,3%	0,6%	0,3 (-0,29-0,89)	0,282	333( 112-∞)

RAR: Reducción Absoluta del Riesgo ; NNH: Número Necesario para Hacer Daño

### COMENTARIOS DEL ESTUDIO

1. Aunque en líneas generales las diferencias son estadísticamente significativas, no se pueden sacar conclusiones debido a que el comparador es placebo y no un comparador activo.
2. En el resto de parámetros evaluados en este estudio, datos laboratorio, electrocardiograma y signos vitales no existieron diferencias que pudiesen poner en peligro la vida de los pacientes por lo que concluyen que Duloxetina es una alternativa segura y bien tolerada en los pacientes con Depresión Mayor en fase aguda
3. Los efectos adversos de Duloxetina son similares a los de Venlafaxina y los ISRS.



### Vis MJ et al. The Annals of Pharmacotherapy 2005 Nov; 39:1798-1807<sup>11</sup>

En esta revisión sistemática no se meta-analizan los efectos adversos, solamente se evalúan los abandonos motivados por efectos adversos. En este sentido, ambos fármacos demostraron diferencias significativas frente a placebo pero cuando se compararon de forma indirecta no existían diferencias significativas en cuanto a abandono por efectos adversos.

En una tabla, se muestran los efectos adversos que presentan Duloxetina y Venlafaxina. Son los clásicamente presentados por los grupos ISRS e ISRSN y no existen diferencias clínicas importantes entre ambos fármacos.

### Perahia DG et al. Journal of Psychiatric Research 2008;42:22-34<sup>10</sup>

Primer estudio comparativo directo entre Duloxetina y Venlafaxina Retard. En la siguiente tabla se muestran los efectos adversos acontecidos durante el periodo II y durante los períodos II/III:

<b>Efectos adversos</b>						
<b>Se muestran los efectos adversos &gt;5%</b>						
	<b>Periodo II</b>			<b>Periodos II/III</b>		
	<b>Duloxetina (n=330) (%)</b>	<b>Venlafaxina (n=337) (%)</b>	<b>p</b>	<b>Duloxetina (n=330) (%)</b>	<b>Venlafaxina (n=337) (%)</b>	<b>p</b>
<b>Nauseas</b>	<b>43.6</b>	<b>35.0</b>	<b>&lt;.05</b>	<b>43.9</b>	<b>36.5</b>	ns
Cefalea	19.7	20.5	ns	21.2	23.4	ns
Boca seca	17.3	18.7	ns	18.5	19.9	ns
Estreñimiento	13.0	14.8	ns	14.5	16.0	ns
Hiperhidrosis	13.6	13.1	ns	14.8	15.4	ns
<b>Vértigo</b>	<b>16.1</b>	<b>10.4</b>	<b>&lt;.05</b>	16.1	13.6	ns
Diarrea	11.2	9.5	ns	13.0	10.1	ns
Insomnio	9.7	10.1	ns	11.5	11.6	ns
Somnolencia	10.0	7.7	ns	10.9	9.5	ns
Disminución apetito	9.7	7.4	ns	9.7	8.3	ns
Vómitos	9.4	5.9	ns	10.3	6.8	ns
Fatiga	7.6	5.3	ns	7.6	5.6	ns
Temblores	6.4	5.9	ns	6.7	6.2	ns
Pesadillas	5.2	3.0	ns	6.7	5.0	ns
Nasofaringitis	3.0	3.0	ns	5.8	5.3	ns
Infección respiratoria vías altas	3.9	2.4	ns	5.8	5.0	ns
<b>Bostezos</b>	<b>6.7</b>	<b>3.0</b>	<b>&lt;.05</b>	<b>6.7</b>	<b>3.3</b>	<b>&lt;.05</b>
Visión borrosa	4.5	3.6	ns	5.2	4.2	ns

n: número de pacientes en el grupo; NS: no diferencias estadísticamente significativas

En la siguiente tabla se muestran los abandonos del tratamiento debidos a efectos adversos durante el periodo II y durante los períodos II/III:

<b>Abandonos del tratamiento debido a efectos adversos</b>					
	<b>Duloxetina (n=330) (%)</b>	<b>Venlafaxina (n=337) (%)</b>	<b>p</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>NNH (IC 95%)</b>
<b>Periodo II</b>	12.1	6.2	.008	5,9% (1,5; 10,4)	17 (10; 66)
<b>Periodos II/III</b>	14.5	9.2	.032	5,3% (0,4; 10,3)	19 (10; 235)



## COMENTARIOS DEL ESTUDIO

1. Tal y como se observaba en las comparaciones indirectas, en líneas generales los efectos adversos de Duloxetina son similares a los de Venlafaxina. Duloxetina presentó de forma significativa mayor porcentaje de náuseas y vértigos durante las primeras 6 semanas del estudio (periodo II).
2. El abandono del tratamiento debido a efectos adversos fue significativamente superior para Duloxetina, tanto a las 6 semanas como a las 12 semanas.

### 4.2. Fuentes secundarias sobre seguridad

#### Evaluación de seguridad en el informe EPAR de la EMEA

Se hace la misma comparación que hemos mostrado en la tabla 14 y además se hace la misma tabla comparativa con Paroxetina, sin existir diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos descritos salvo en la disminución del apetito 4,2% para Duloxetina y 1,4 para Paroxetina con una  $p=0,017$ .

En este informe se comenta que los casos de muerte fueron 23/11.000 pacientes. De los cuales 15 grupo Duloxetina y 8 grupo Placebo. La causa más frecuente de muerte fue el suicidio, siendo en el grupo Duloxetina 4 casos (0,05%) y en el grupo Placebo 1 caso ( $< 0,04\%$ ).

#### Experiencia Post-Marketing

Las bases de datos contienen 9.173 pacientes que han recibido Duloxetina en cualquiera de las indicaciones autorizadas.

Los efectos adversos mas frecuentes han sido Náuseas (20%) que disminuye con el tiempo de tratamiento, cefalea (15%), boca seca (15%), estreñimiento (11%) e insomnio (10%).

La tolerancia global de Duloxetina en los estudios clínicos fue comparable a Paroxetina 20 mg/día pero hubo una tendencia en algunos efectos adversos como los gastrointestinales y la disminución del apetito que fueron menores para Duloxetina 60 mg/día comparados con Paroxetina 20 mg/día.

En la evaluación de efectos adversos que conllevaron a la suspensión de Duloxetina en un estudio abierto de 1 año se vio que un 17% de pacientes tuvieron que suspender el tratamiento siendo las causas las náuseas y la somnolencia.

Como conclusiones del informe EPAR de la EMEA, sobre seguridad, decir que el perfil de Duloxetina no se ha identificado con ningún efecto adverso serio inesperado el cual tuviese que conllevar a un especial seguimiento o control, siendo además comparable con los conocidos para los ISRS.

#### Alertas Farmacoterapéuticas

En junio de 2005, la FDA emitió una alerta sobre el potencial de suicidio en pacientes tratados con Duloxetina. En ella se indicaba que se había detectado una tasa de suicidios mayor a la esperada en algunos estudios clínicos con este fármaco, si bien se trataba de una indicación diferente a la Depresión mayor (incontinencia urinaria de estrés). Este exceso de riesgo no ha sido observado en los RCTs realizados para el tratamiento de la EDM, por lo que no se consideró adoptar medidas adicionales sobre las previstas.



### 4.3. Precauciones de empleo en casos especiales

#### -Precauciones:

Riesgo incrementado de ideación suicida y empeoramiento de la depresión, especialmente en niños y adolescentes durante los primeros meses de tratamiento.

Activación de manía/hipomanía

Descartar que el episodio de depresión mayor no se deba a una presentación inicial de un trastorno bipolar.

El uso concomitante con otros depresores del SNC pueden potenciar las exacerbaciones de incapacidad psicomotoras.

Uso concomitante de agentes serotoninérgicos pueden incrementar el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Casos de glaucoma de ángulo estrecho controlados.

Se recomienda retirada paulatina del fármaco, evitando retiradas bruscas.

No se recomienda su empleo en pacientes con Insuficiencia hepática por su metabolización hepática

Antecedentes de crisis comiciales.

Durante el tercer trimestre en embarazadas

No recomendado en Insuficiencia Renal terminal.

Posibilidad de incrementar la presión sanguínea.

#### -Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a Duloxetina
- Uso concomitante con IMAO
- Glaucoma no controlado de Angulo estrecho

#### -Interacciones:

Duloxetina es tanto sustrato como inhibidor del sistema enzimático CYP2D6 e interacciona con fármacos metabolizados por le CYP1A2.

##### **Fluorquinolonas**

No se recomienda administrar con Ciprofloxacino > Norfloxacino > ofloxacino. Las fluorquinolonas de nueva generación como levofloxacino y moxifloxacino no tienen efectos conocidos sobre este sistema enzimático por lo que podrían emplear conjuntamente con Duloxetina

##### **Fluvoxamina**

No se recomienda administrar junto con Duloxetina ya que la primera inhibe potentemente al CYP1A2

##### **IMAOs, IMAOs irreversibles no selectivos e IMAOs reversibles selectivos**

Aunque no se tienen estudios en humanos y animales del empleo conjunto de IMAO y Duloxetina. Las reacciones graves experimentadas cuando se administraron ISRS contraindican el empleo de Duloxetina y los IMAOs

##### **Fármacos serotoninérgicos**

Se recomienda tener precaución cuando se empleen Duloxetina junto con ISRS u otros ISRSN por la posible aparición del síndrome serotoninérgico.



## 5. ÁREA ECONÓMICA

### 5.1. Coste Eficacia Incremental. Estudios publicados.

#### Van Baardewijk M et al. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(8): 1271-79<sup>15</sup>

Estudio farmacoeconómico publicado que:

- compara Duloxetina con Venlafaxina Retard
- emplea un modelo de árbol de decisión para un periodo de 6 meses.
- los resultados de eficacia fueron tomados del meta-análisis (Vis PMJ et al 2005) que ha sido comentado.
- las dosis medias empleadas fueron Duloxetina 60 mg/día y Venlafaxina Retard 150 mg/día. Los resultados farmacoeconómicos fueron coste esperado/éxito y coste esperado/días libres de síntomas así como sus costes incrementales.
- se realizó un estudio de sensibilidad múltiple one-way.
- Se ha realizado en Canadá por lo que se presenta en Dólares Canadienses

Los resultados obtenidos fueron:

*Table 3. Summary of expected pharmacoeconomic outcomes for duloxetine and venlafaxine-XR presented in 2005 Canadian dollars (Can\$1.00 = US\$0.80)*

Perspective	Outcome	Type	Duloxetine	Venlafaxine-XR
N/A	Success rate	Overall	0.53	0.57
		Success without switch	0.43	0.46
		Hospitalization	0.47	0.43
		SFDs	52.72	57.03
MoH	Total cost	Cost per patient treated	Can\$7081	Can\$6551
		Cost per successfully treated patient	Can\$13 360	Can\$11 493
		Cost per SFD	Can\$134	Can\$115
Societal	Total cost	Indirect cost per patient treated	Can\$13 906	Can\$13 446
		Total cost per patient treated	Can\$20 987	Can\$19 997
		Cost per successfully treated patient	Can\$39 598	Can\$35 082
		Cost per SFD	Can\$398	Can\$351

XR = extended release; SFDs = symptom-free days; MoH = Ministry of Health

*Table 4. Summary of Monte-Carlo analyses. Costs are presented in 2005 Canadian dollars (Can\$1.00 = US\$0.80)*

Perspective	Treatment strategy	Outcome	Average	95% CI
MoH	Duloxetine	Cost (Can\$)	Can\$7090	(Can\$5364–9014)
		SFDs	52.69	(42.61–63.07)
MoH	Venlafaxine-XR	Cost (Can\$)	\$6565	(Can\$5015–8398)
		SFDs	56.97	(47.76–66.34)
Society	Duloxetine	Cost (Can\$)	Can\$21 019	(Can\$17 490–24 898)
		SFDs	52.66	(42.03–63.45)
Society	Venlafaxine-XR	Cost (Can\$)	Can\$20 022	(Can\$16 590–23 856)
		SFDs	57.00	(46.63–66.55)

SFDs = symptom-free days; XR = extended release; MoH = Ministry of Health; CI = confidence interval

Estos resultados demuestran:

1. Desde la perspectiva del Ministerio de Sanidad, una tendencia a que Venlafaxina Retard sea más costo-eficaz que Duloxetina.
2. Desde el punto de vista de la sociedad, Venlafaxina Retard tiene una modesta tendencia favorable.



3. En resumen, Venlafaxina Retard podría considerarse mejor que Duloxetina por tener unos costes menores y mejores tasas de eficacia. El estudio de sensibilidad, demuestra que los resultados son sensibles a cambios en diferentes parámetros.

En el momento del análisis, no existían estudios que comparasen directamente a estos fármacos. En este análisis concluyen que las diferencias farmacoeconómicas encontradas fueron modestas. Sin embargo, en todos los casos fueron favorables para Venlafaxina Retard sobre Duloxetina. Se precisaría de hacer un estudio directo para confirmar estos resultados. Decir que este estudio no fue financiado por ningún laboratorio comercializador de medicamentos.

En resumen, este estudio de coste-efectividad de Duloxetina frente a Venlafaxina concluye que Venlafaxina es dominante (más eficaz y más barata) en el 78% de los posibles escenarios estudiados y siempre favorable a Venlafaxina, aunque consideran necesario un estudio comparativo entre ambos fármacos para aumentar la seguridad en la conclusión.

## 5.2. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas					
	Duloxetina	Venlafaxina EFG	Venlafaxina Retard EFG	Paroxetina EFG	Fluoxetina EFG
<b>Posología</b>	60 mg/día	75 mg/12 h	150 mg/día	20 mg/día	20 mg/día
<b>Coste/día (PVP+IVA)*</b>	1,77 €	1,41 €	1,16 €	0,69 €	0,32 €
<b>Coste tratamiento/año</b>	646 €	515 €	423 €	252 €	117 €
<b>Coste diferencial respecto a la terapia de referencia (%)</b>	---	- 131 € (- 20%)	- 223 € (- 34%)	- 394 € (- 61%)	- 529 € (- 82%)

\*Datos de coste tratamiento/día obtenidos del Catálogo Corporativo de Medicamentos del Ib-Salut a partir de la mediana de los costes de los medicamentos disponibles en el mercado.

El coste del tratamiento con Duloxetina supera al del tratamiento con Venlafaxina, Paroxetina o Fluoxetina.

## 6.- ÁREA DE CONCLUSIONES

### 6.1. Resumen de los aspectos más significativos de Eficacia, Seguridad y Costes

#### -Eficacia:

Duloxetina es un fármaco antidepresivo tipo ISRSN, como Venlafaxina. Este último, es actualmente el fármaco de primera elección para el tratamiento de la Depresión Mayor. Su eficacia se ha evaluado frente a placebo, paroxetina y venlafaxina.

Duloxetina ha demostrado superioridad frente a Placebo en la variable principal de los estudios evaluados, pero en las variables secundarias (remisión y respuesta) en algunos estudios publicados o en los brazos de Duloxetina con dosis menores, las tasas de remisión o de respuesta no fueron estadísticamente significativas.

Cuando se comparaba con fármacos activos como Paroxetina se ha demostrado la no-inferioridad de Duloxetina frente a Paroxetina, si bien es cierto que en la discusión científica del informe EPAR de la EMEA se tenían dudas sobre los límites de confianza del valor delta que hacían tomar con precaución esos resultados. La comparación directa con Venlafaxina Retard no llega a demostrar la no-inferioridad de Duloxetina frente a Venlafaxina Retard, si bien el estudio tiene importantes problemas metodológicos. Comentan que se precisa de más comparaciones directas bien diseñadas.



En el caso de las comparaciones indirectas con Venlafaxina, los meta-análisis concluyen que Venlafaxina tiende a tener una mejora favorable en las tasas de remisión y respuesta comparado con Duloxetina.

En cuanto la rapidez de acción, tanto si hablamos de alcanzar niveles séricos como de alcanzar un equilibrio terapéutico con el cual se mantenga constante el efecto, existen pocas diferencias respecto a otros inhibidores de la recaptación de serotonina. Lo que interesa es alcanzar con rapidez esa eficacia terapéutica y eso se puede conseguir en 1-2 semanas también con Venlafaxina o Paroxetina.

#### -Seguridad:

Respecto a los efectos adversos la incidencia con Duloxetina es similar a la encontrada con Venlafaxina o con Paroxetina.

Más del 5% de los pacientes tratados con Duloxetina sufrieron efectos adversos, los más frecuentes fueron Los efectos adversos mas frecuentes han sido Náuseas (20%) que disminuye con el tiempo de tratamiento, cefalea (15%), boca seca (15%), estreñimiento (11%) e insomnio (10%).

Entre el 9-10% de los pacientes suspendieron el tratamiento con Duloxetina por efectos adversos comparado con el 4,2% de Placebo o el 7% con Paroxetina. La incidencia de efectos adversos graves con Duloxetina fue de un 0,3%. De la comparación directa con Venlafaxina Retard se observa que el abandono del tratamiento debido a efectos adversos fue significativamente superior para Duloxetina.

En junio de 2.005, la FDA emitió una alerta sobre el potencial de suicidio en pacientes tratados con Duloxetina expuesta en apartado de seguridad.

#### -Costes:

El coste del tratamiento anual con Duloxetina supera al del tratamiento con Venlafaxina (20% más caro respecto a Venlafaxina EFG y 34% más caro respecto a Venlafaxina Retard EFG), Paroxetina (61% más caro) o Fluoxetina (82% más caro).

## 6.2. Lugar en terapéutica

No existen evidencias suficientes de que Duloxetina presente una mejor relación eficacia/seguridad respecto a otros tratamientos de referencia empleados en la actualidad. Al ser más caro e igual de efectivo y seguro que Venlafaxina y Paroxetina (menos datos de seguridad al llevar menos tiempo comercializado), no debe ser considerado un tratamiento de elección. Su posible hueco en la terapéutica podría ser para pacientes que después de haber sido tratados con los fármacos de elección no han respondido a ellos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Cymbalta®
2. Informe EPAR de Duloxetina emitido por la EMEA. 1ª revisión febrero 2.006.
3. Panorama Actual Medicamento. 290. 2.006; 30(enero):53-73
4. Detke MJ et al. Duloxetine 60 mg once daily, for mayor depressive disorder: a randomized double-blind Placebo-Controlled trial. J Clin Psychiatry 2002; 63:308-15.
5. Detke MJ et al. Duloxetine 60 mg once daily, dosing versus Placebo in the acute treatment of mayor depression. J of Psychiatric Research 2002; 36:383-90
6. Detke MJ et al. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo and paroxetine controlled trial. Eur NeuroPsychopharmacology 2004; 14:457-470.
7. Goldstein DJ et al. Duloxetine in the treatment of Depression: a double blind placebo controlled comparison with paroxetine. J Clin Psychopharmacol 2004; 24: 389-399.



8. Perahia DG et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: Double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006;188:346-53.
9. Perahia DG et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Psychiatry*. 2006;21(6):367-78
10. Perahia DG, et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2008;42(1):22-34.
11. Vis PMJ et al. Duloxetine and Venlafaxine Retard in the treatment of major depressive disorder: a Meta-Analysis of randomized clinical trials. *Psychiatry* 2005; 39: 1798-807.
12. Eckert L et al. Duloxetine compared with fluoxetine and venlafaxine: use of meta-regression analysis for indirect comparisons. *BMC Psychiatry*. 2006;24:6-30.
13. Micromedex Health series. Vol 128. 2007.
14. Hudson JI et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: análisis of pooled data from eight placebo controlled clinical trials. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005; 20:327-341.
15. Van Baardewijk M et al. Cost-effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine Retard in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(8): 1271-79.
16. Pérez O, Puigventos F: Duloxetina en Depresión Mayor. Informe para la comisión de farmacia y terapéutica. Hospital Universitari Son Dureta. 12/12/06. <http://genesis.sefh.es/>
17. Santos B: Duloxetina en Depresión Mayor. Informe para la comisión de farmacia y terapéutica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. 01/09/07. <http://genesis.sefh.es/>
18. Marín M, Ortega A: Duloxetina, informe para la comisión de farmacia y terapéutica. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. 10/04/06. <http://genesis.sefh.es/>
19. García M: Duloxetina, informe para la comisión de farmacia y terapéutica. Hospital de Fuenlabrada. 5/05/2006. <http://genesis.sefh.es/>
20. Calvo C, Calderón B: Duloxetina en Depresión. Revisión de Informes de Nuevos Medicamentos 01/07. Servei Balear de la Salut. Abril 2007. [http://www.elcomprimido.com/PDF/Duloxetina\\_depresion.pdf](http://www.elcomprimido.com/PDF/Duloxetina_depresion.pdf)



## DULOXETINA EN DOLOR NEUROPÁTICO

### 1.- DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO <sup>(1,2)</sup>

**Nombre genérico:** Clorhidrato de Duloxetina

**Nombre comercial:** Cymbalta®, Xeristar®

**Laboratorio:** Lilly, Boehringer Ingelheim España

**Grupo terapéutico:** Otros antidepresivos

**Código ATC:** N06AX

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Receta médica. Financiado por la Seguridad Social.

Aportación reducida (Cícero)

**Vía de registro:** Centralizado (EMEA)

#### Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase	Código	Coste por unidad PVP con IVA (€)	Coste por unidad PVL con IVA (€)
Cymbalta® caps 30 mg	28 caps	651478.8	1,11	0,73
Cymbalta® caps 60 mg	28 caps	651479.5	1,77	1,18
Xeristar® caps 30 mg	28 caps	650590.8	1,11	0,73
Xeristar® caps 60 mg	28 caps	650498.7	1,77	1,18

### 2.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA <sup>(1,2)</sup>

#### 2.1 Mecanismo de acción

Duloxetina es el segundo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) que sale al mercado, tras Venlafaxina. También inhibe débilmente la recaptación de dopamina sin una afinidad significativa por los receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos.

Se ha propuesto que la acción inhibitoria sobre el dolor que presenta es el resultado de la potenciación de los tractos descendentes inhibitorios del dolor en el sistema nervioso central.

#### 2.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

##### - AEM/ EMEA Centralizado

17-12-2004: Tratamiento de los episodios depresivos mayores.

26-05-2005: Tratamiento del dolor neuropático periférico diabético en adultos.

##### - FDA

08-2004: Dolor neuropático en diabéticos, fibromialgia, tratamiento de episodios depresivos mayores y para incontinencia urinaria.

#### 2.3 Posología y forma de administración.

##### - Adultos:

- La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60mg una vez al día, independientemente de las comidas. En el dolor neuropático periférico diabético, algunos pacientes con respuesta insuficiente a la dosis de 60 mg se pueden beneficiar con dosis mayores (máximo 120 mg al día administrada en dosis igualmente divididas).
- Normalmente la respuesta terapéutica se observa a las 2-4 semanas de tratamiento.
- Se recomienda continuar con el tratamiento durante varios meses, con el fin de evitar recaídas.



- El beneficio terapéutico se debe reevaluar regularmente (al menos cada 3 meses). Evitar la interrupción brusca del tratamiento. La dosis debe ser reducida gradualmente durante un período mínimo de una a dos semanas.

**- Pacientes de edad avanzada:**

- No se recomienda realizar ajuste de dosis únicamente por la edad. Sin embargo, al igual que con cualquier otro medicamento, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada.

**-Niños y adolescentes:**

- No se ha estudiado la seguridad y eficacia en este grupo

**2.4 Farmacocinética**

- La absorción de duloxetina tras la administración oral es buena, alcanza la concentración máxima a las 6h y su biodisponibilidad media es del 50%.
- Presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas.
- Se metaboliza extensamente en el hígado, mediante los isoenzimas del citocromo P-450 CYP2D6 y CYP1A2. Basándose en estudios *in vitro*, se considera que los metabolitos circulantes son farmacológicamente inactivos.
- Se elimina por orina y la vida media de eliminación oscila entre 8 y 17 horas (media de 12 horas).

**2.5 Otros medicamentos con la misma indicación.**

**Tratamiento del dolor neuropático** <sup>(10) (19)</sup>

En general, el dolor neuropático se trata con un antidepresivo tricíclico y determinados antiepilépticos. Este dolor puede responder sólo parcialmente a los analgésicos opioideos. Entre los opioideos, probablemente los más eficaces frente al dolor neuropático sean la metadona, el tramadol y la oxicodona.

- Los dos únicos antiepilépticos autorizados en nuestro país para el tratamiento del dolor neuropático periférico son gabapentina y pregabalina.
- Entre los antidepresivos tricíclicos sólo amitriptilina tiene la indicación de dolor neuropático periférico.
- Los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) como la fluoxetina no deben emplearse, ya que no hay pruebas de su eficacia.

Fármaco	Duloxetina	Amitriptilina	Gabapentina	Pregabalina
Dosis habituales en el dolor neuropático periférico	60 mg/día  Dosis máxima: 120 mg/día.	25-75 mg/día en 1-3 tomas, máximo 100 mg/8h	Dosis habitual 600 mg/8h Dosis máxima: 3600 mg/día	Dosis inicial: 150 mg/día Dosis máxima: 600 mg/día

**3.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA**

**3.1 Dolor neuropático y escalas de medición.**

El dolor neuropático se define según la Asociación internacional para el estudio del dolor (International Association for the Study of Pain) como el dolor causado por una lesión o disfunción del Sistema Nervioso Central. No se especifica el tipo de lesión. Se han hecho clasificaciones en función de cuál fuera la enfermedad de base (Neuropatía diabética, esclerosis múltiple,...) o el lugar donde se produce una lesión (nervios periféricos, espina dorsal,...).



Respecto a las herramientas para la evaluación del dolor neuropático, entre otras, se consideran las escalas de intensidad y calidad de dolor. La más utilizada, recientemente, para la valoración del dolor neuropático es la **escala numérica de Likert de 11 puntos (11- point Likert scale)**, en la que 0 = no dolor y 10= máximo dolor. Muy empleada para la evaluación en ensayos clínicos.

### 3.2 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

No se dispone del informe EPAR de la EMEA para la autorización de Duloxetina en Dolor neuropático asociado a diabetes. A fecha de 03/01/2008 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline con los términos "DULOXETINE" AND "NEUROPATHIC PAIN" limitando la búsqueda a "Randomized Controlled Trials". Se obtuvo un resultado de 10 ensayos clínicos, de los cuales 3 corresponden a los primeros ensayos clínicos publicados que establecieron la eficacia de duloxetina en el tratamiento del dolor neuropático. Se tiene en cuenta, también, para evaluar la eficacia de duloxetina en el dolor neuropático, un análisis post hoc que recopila información de los 3 ensayos clínicos anteriormente mencionados. El resto de ensayos se excluyen por no estar diseñados para evaluar eficacia o por considerarse metodológicamente deficientes.

#### 3.2.a Resultados de los ensayos clínicos

La variable principal evaluada en todos los estudios fue la variación en la media semanal del dolor medio experimentado durante 24 horas (según la escala numérica de Likert de 0 a 10 puntos: 0 = no dolor y 10 = máximo dolor) desde la situación basal hasta el final del estudio. El grado de relevancia clínica previsto en los protocolos de los ensayos fue de 1.2 puntos de diferencia con placebo.

##### Variables secundarias

Se considera que un paciente responde si en la escala de evaluación del dolor "Likert" hay una reducción en la puntuación del 30%, en el apartado "24 h average pain score". Se dan también valores de % de pacientes que tienen una respuesta basada en una reducción del 50%, 75% y 100% en la puntuación.

Se considera una respuesta mantenida, si hay una reducción en la puntuación de la escala Likert del 30% en la puntuación de severidad de dolor "24 hour average pain severity", al menos 2 semanas antes del final, y con una reducción semanal del 20%.

Además se evalúan otras escalas de dolor como, BPI: Brief Pain Inventory, CGI: Clinical Global Impressions, PGI: Patient`s Global Impression, SF-MPQ: Short-Form McGill Pain Questionnaire.



## ENSAYOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

### 1. Goldstein et al. Pain. 2005; 116 (1-2): 109-18

EC randomizado, doble-ciego y controlado frente a placebo.

**Pacientes:** 457 pacientes

**Objetivo:** Se evalúa la eficacia de duloxetina a diferentes dosis, en la reducción de la severidad del dolor en pacientes con neuropatía periférica diabética comparado con placebo.

**Tratamientos**

- Duloxetina 20 mg/día (n=115)
- Duloxetina 60 mg/día (n= 114)
- Duloxetina 60 mg/12 h (n= 113)
- Placebo (n=115)

**Duración del estudio:** 12 semanas

**Criterios de inclusión:**

edad ≥ 18 años con dolor por neuropatía periférica bilateral causada por DM1 o DM2, de al menos 6 meses de duración. Diagnóstico confirmado por una puntuación de al menos 3 en la escala MNSI. Puntuación en la escala de Lickert ≥ 4.

**Criterios exclusión:**

Pacientes con diagnóstico de depresión DSM- IV, cuadro de ansiedad durante el año anterior, trastorno bipolar, enfermedad vascular periférica, trastornos neurológicos no relacionados con neuropatía diabética, artritis, historial de abuso/dependencia de sustancias o test orina positivo, pacientes en tratamiento con IMAO o fluoxetina en los últimos 30 días o con opioide en los últimos 3 días.

Variable evaluada en el estudio	Grupos en estudio y resultados					NNT	
	PLA n= 112	D60	D120 n= 109	Diferencia media entre los dos grupos a los 3 meses (IC95%)			
<p>V.Principal:</p> <p>Variación en la media semanal del dolor medio determinado durante 24h, según la escala numérica del Likert de 11 puntos, entre los grupos PLA y D120 a los 3 meses.</p> <p>(diferencias de puntuación respecto base (desviación estándar).</p>	-1.91 (0.22)	No disponible	-3.24 (0.22)	-1.45 (-2.13 a -0.78)		No procede. No indica el % de pacientes que alcanza la diferencia, sino la puntuación media de los pacientes.	
<b>Variables Secundarias</b>	<b>PLA n= 112</b>	<b>D20 n= 112</b>	<b>D60 n= 112</b>	<b>D120 n= 110</b>	<b>RAR (95%CI)</b>	<b>P</b>	<b>NNT (95%CI)</b>
% de pacientes que logran una reducción del 50% en la puntuación Escala Media de Dolor	29%	46%	55%	57%	15,18% (2,98% a 27,38%)† 23,21%(10,9% a 35,52%) †† 25,93%(13,56% a 38,30%)†††	< 0,05	<b>6,6</b> (3,7 a 33,6)* <b>4,3</b> (2,8 a 9,2) ** <b>3,9</b> (2,6 a 7,4) ***

n= número pacientes; IC= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; NNT= Número Necesario a Tratar; MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument; PLA = Placebo; D20 = duloxetina 20mg/día; D60= duloxetina 60 mg/día; D120= duloxetina 120 mg/día. \*D20 vs PLACEBO ; \*\*D60 vs PLACEBO ; \*\*\*D120 vs PLACEBO



## 2. Raskin et al. Pain Med. 2005; 6(5): 346-56

EC randomizado, doble-ciego y controlado frente a placebo.

**Pacientes:** 348 pacientes

**Objetivo:** probar la eficacia y seguridad de duloxetina en la reducción de la severidad del dolor en pacientes con neuropatía periférica diabética.

**Tratamientos:**

- Duloxetina 60 mg/día (n=116)
- Duloxetina 60 mg/12h (n= 116)
- Placebo (n=116)

**Duración del estudio:** 12 semanas

**Criterios de inclusión:**

Edad > 18 años con dolor por neuropatía periférica bilateral causada por DM1 o DM2, de al menos 6 meses de duración.

agnóstico confirmado por una puntuación de al menos 3 en la escala MNS. Los sujetos debían de tener una puntuación de dolor  $\geq 4$  (en la escala Likert de 11 puntos) en la medida del dolor medio sufrido durante 24h y un control glucémico estable.

**Criterios exclusión:**

Embarazadas o madres lactantes, pacientes con trasplante de riñón o en diálisis, enfermedad grave, enfermedad vascular periférica, pacientes con depresión, trastorno bipolar, pacientes en tratamiento con fármacos que puedan causar neuropatía, historial de abuso/dependencia de sustancias (excluyendo nicotina y café), anemia perniciosa, hipotiroidismo, tratamiento con IMAO o fluoxetina los 30 días previos al estudio. Se excluye la toma de antidepresivos, antieméticos, analgésicos (a excepción de paracetamol hasta 4 g/día) y aspirina 325 mg/día, antimaniacos, antimigrañosos, antipsicóticos, benzodiazepinas, capsaicina, hidrato de cloral, guanetidina, lidocaína tópica, IMAO, narcóticos, psicoestimulantes, corticoesteroides orales o parenterales y anticonvulsivantes.

Variable evaluada en el estudio	Grupos en estudio y resultados				NNT	
Variable Principal	PLA n=113	D60 n=113	D120 n=114	Diferencia media entre los dos grupos a los 3 meses (IC95%)		
Variación en la media semanal del dolor medio determinado durante 24h, según la escala numérica del Likert de 11 puntos, entre los grupos PLA y D120 a los 3 meses.  (diferencias de puntuación respecto base (desviación estándar).	-1.60 (0.18)	-2.50 (0.18)	- 2.47 (0.18)	- 0.87 (-1.36 a -0.39)  (P <0,001)  - 0.90 (-1.39 a -0.42)  (P <0,001)	No procede. No indica el % de pacientes que alcanza la puntuación media de los pacientes	
VARIABLES SECUNDARIAS	PLA n= 113	D60 n = 113	D120 n = 114	RAR (95%CI)	P	NNT (95%CI)
% de pacientes que tienen una reducción en la puntuación de liker test en un 50%	4	11	30	6,19% (-0,64% a 13,02%)**  25,4% (16,19% a 34,61%)**	No disponible	<b>3,9</b> (2,9 a 6,2) ***
% de pacientes que tienen una reducción en la puntuación de liker test en un 75 %	5	20	50	15,04% (4,2% a 15,3%)**  44,69% (34,62% a 54,76%) ***	No disponible	<b>6,6</b> (4,2 a 15,3) **  <b>2,2</b> (1,8 a 2,9) ***
% de pacientes que tienen una reducción en la puntuación de liker test en un 100%	8	22	39	14,09%(4,93% a 23,25%) **  30,56% (20,30% a 40,82%)**	No disponible	<b>7,1</b> (4,3 a 20,3) **  <b>3,3</b> (2,4 a 4,9)***
% de pacientes con respuesta sostenida 38.94	38.94	57.02	60.18	17,70%(4,88% a 30,52%)**  21,59%(8,89% a 34,29%)**	<0,05 ** y ***	<b>5,7</b> (3,3 a 20,5) **  <b>4,6</b> (2,9 a 11,3) ***

n= número pacientes; IC= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; NNT= Número Necesario a Tratar; MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument; PLA = Placebo; D60= duloxetina 60 mg/día; D120= duloxetina 120 mg/día; Ns: no significación estadística; \*\*D60 vs PLACEBO; \*\*\*D120 vs PLACEBO



### 3. Wernicke et al. Neurology. 2006; 67: 1411-1420

EC randomizado, doble-ciego y controlado frente a placebo.

**Pacientes:** 348 pacientes

**Objetivo:** probar la eficacia y seguridad de duloxetina en la reducción de la severidad del dolor en pacientes con neuropatía periférica diabética.

**Tratamientos:**

- Duloxetina 60 mg/día (n=112)
- Duloxetina 60 mg/12h (n= 114)
- Placebo (n=108)

**Duración del estudio:** 12 semanas

**Criterios de inclusión:**

Edad  $\geq$  18 años con dolor por neuropatía periférica bilateral causada por DM1 o DM2, de al menos 6 meses de duración.

Diagnóstico confirmado por una puntuación de al menos 3 en la escala MNS. Los sujetos debían de tener una puntuación de dolor  $\geq$  4 (en la escala Likert de 11 puntos) en la medida del dolor medio sufrido durante 24h y un control glucémico estable.

**Criterios exclusión:**

Embarazadas o madres lactantes, pacientes con trasplante de riñón o en diálisis, enfermedad grave, enfermedad vascular periférica, pacientes con depresión, trastorno bipolar, pacientes en tratamiento con fármacos que puedan causar neuropatía, historial de abuso/dependencia de sustancias (excluyendo nicotina y café), anemia perniciosa, hipotiroidismo, tratamiento con IMAO o fluoxetina los 30 días previos al estudio. Se excluye la toma de antidepresivos, antieméticos, analgésicos (a excepción de paracetamol hasta 4 g/día) y aspirina 325 mg/día, antimaniacos, antimigrañosos, antipsicóticos, benzodiazepinas, capsaicina, hidrato de cloral, guanetidina, lidocaína tópica, IMAO, narcóticos, psicoestimulantes, corticoesteroides orales o parenterales y anticonvulsivantes.

Variable evaluada en el estudio	Grupos en estudio y resultados				NNT	
	PLA n= 106	D60 n = 110	D120 n= 111	Diferencia media entre los dos grupos a los 3 meses (IC95%)	P	NNT (95% CI)
<b>V.Principal</b>						
Variación en la media semanal del dolor medio determinado durante 24h, según la escala numérica del Likert de 11 puntos, entre los grupos PLA y D120 a los 3 meses.  (diferencias de puntuación respecto base (desviación estándar).	-1.39 (0.25)	-2.72 (0.22)	- 2.84 (0.23)	-1.44 (-2.08 a -0.81)  (P <0,05)		No procede. No indica el % de pacientes que alcanza la diferencia, sino la puntuación media de los pacientes
<b>Variables Secundarias</b>	<b>PLA n= 106</b>	<b>D60 n = 110</b>	<b>D120 n = 111</b>	<b>RAR (95%CI)</b>	<b>P</b>	<b>NNT (95% CI)</b>
% de pacientes que tienen una reducción en la puntuación de liker test en un 30%	42	63	69	19% (6% a 31%)**  23% (11% a 36%)***	<0,05 ** y ***	<b>5.4</b> (3.19- 17.22) **  <b>4.3</b> (2.78 - 9.33) ***
% de pacientes que tienen una reducción en la puntuación de liker test en un 50 %	27	43	53	14% (2% a 26%)**  23% (11% a 35%)***	<0,05 ** y ***	<b>7</b> (3.84- 44.4)**  <b>4.4</b> (2.88 - 9.5)***
% de pacientes con respuesta sostenida	34	54	62	18% (5% a 30%)**  24% (12% a 37%)***	<0,05 ** y ***	<b>5.6</b> (3.84- 44.4)**  <b>4.1</b> (2.72 - 8.4)***

n= número pacientes; IC= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; NNT= Número Necesario a Tratar; MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument; PLA = Placebo; D60= duloxetina 60 mg/día; D120= duloxetina 120 mg/día; \*\*D60 vs PLACEBO; \*\*\*D120 vs PLACEBO



## COMENTARIOS DE LOS ENSAYOS Goldstein , Raskin y Wernicke

La eficacia de la duloxetina como tratamiento para el dolor neuropático diabético se ha establecido en tres ensayos clínicos aleatorizados similares <sup>(3,4,5)</sup> de 12 semanas de duración, doble ciego, controlados con placebo, a dosis fijas, en pacientes adultos (de 22 a 88 años) con dolor neuropático diabético (diabetes tipo 1 y tipo 2) durante al menos 6 meses

En el primer ensayo, que incluía 457 pacientes, se compara duloxetina a dosis de 20, 60 y 120 mg diarios con placebo. A las 12 semanas se observa una reducción significativa de dolor en los pacientes tratados con cualquier dosis del fármaco, si bien sólo la dosis de 120 mg/día alcanzó el grado de relevancia clínica previsto en el protocolo del ensayo (1.2 puntos de diferencia con placebo). El porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción del dolor  $\geq 50\%$  al final del período de estudio es de 29% con placebo, 55% con 60 mg de duloxetina y 57% con 120 mg de duloxetina.

En el segundo ensayo, 348 pacientes reciben 60 mg ó 120 mg de duloxetina, o placebo. En este caso, también se aprecia una reducción del dolor con el fármaco superior a la alcanzada con placebo, sin embargo, ninguna de las dosis alcanza la relevancia clínica prevista en el protocolo del estudio (1.2 puntos de diferencia con placebo). El porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción del dolor  $\geq 50\%$  al final del período de estudio es de 4% con placebo, 11% con 60 mg de duloxetina y 30% con 120 mg de duloxetina.

El tercer ensayo incluye 334 pacientes, que también reciben dosis de 60 mg ó 120 mg de duloxetina, o placebo. La reducción de dolor es superior para duloxetina a cualquiera de las dosis. En este ensayo tanto la dosis de 60 mg/día como la de 120 mg/día alcanzan la relevancia clínica prevista en el protocolo del estudio (1.2 puntos de diferencia con placebo). El porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción del dolor  $\geq 50\%$  al final del período de estudio es de 27% con placebo, 43% con 60 mg de duloxetina y 53% con 120 mg de duloxetina.

Los resultados entre los distintos ensayos, no son concordantes en cuanto a las cifras obtenidas. Aunque ambos utilizan las mismas escalas de medida, el % de pacientes que consiguen una reducción del 50% en la puntuación de la escala de dolor en cualquier grupo, son muy distintos en los ensayos de Goldstein y Wernicke si comparamos con el de Raskin.

Estas diferencias pueden deberse a que los pacientes utilizaron mayores dosis medias de paracetamol para rescate de dolor en los ensayos Goldstein y Wernicke y a diferencias en el enmascaramiento entre los ensayos. (ver validez interna).



## ANÁLISIS POST HOC

### 3. Ziegler et al. Diabetes Care. 2007 ; 30 (3) : 664-9.

Análisis post hoc de los 3 ensayos clínicos anteriormente mencionados (Goldstein et al., Raskin et al., Wernicke et al. )

**Pacientes:** 1024 pacientes

**Objetivo:** evaluar la eficacia y la seguridad de duloxetina en subgrupos de pacientes incluidos en los ensayos clínicos anteriores.

**Tratamientos:**

- Duloxetina (n = 685). Se excluye para el análisis la dosis de duloxetina 20 mg/día
- Placebo (n=339)

**Subgrupos analizados:**

- Edad (< 65 años vs ≥ 65)
- Tipo de diabetes (diabetes tipo I vs diabetes tipo II)
- Duración de la diabetes (años): < 9.18 vs ≥ 9.18)
- Duración de la neuropatía diabética (años): < 2 vs 2 a < 6 vs ≥ 6)
- MNSI inicial (< 5 vs ≥ 5)
- BPI (< 6 vs ≥ 6)
- Nivel inicial de A1C (Hemoglobina glicosilada) (<7.6 vs ≥ 7.6)
- Uso de insulina (si vs no)
- Sexo (mujer vs hombre)
- Raza (caucásicos vs otras)

**Variante principal estudiada:** Variación en la media semanal del dolor medio determinado durante 24h, según la escala numérica del Likert de 11 puntos, entre los diferentes subgrupos.

**Resultados :** ver cuadro

BPI: Brief Pain Inventory; MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument.

Variación en la media semanal del dolor medio determinado durante 24h, según la escala numérica del Likert de 11 puntos, entre los diferentes subgrupos. (diferencias de puntuación respecto base)

Table 2—Least squares mean change of 24-h average pain severity from baseline to end point, overall and by subgroups

	n	Placebo baseline* (change)†	n	Duloxetine baseline* (change)†	P‡	Therapy by subgroup P
Overall	330	5.68 (-1.58)	669	5.90 (-2.62)	<0.001	—
Age (years)						0.749
<65	225	5.68 (-1.64)	466	5.87 (-2.66)	<0.001	
≥65	105	5.68 (-1.44)	203	5.97 (-2.52)	<0.001	
Type of diabetes						0.269
Type 1	36	5.59 (-1.60)	84	5.83 (-2.25)	0.123	
Type 2	294	5.69 (-1.57)	585	5.91 (-2.67)	<0.001	
Duration of diabetes (years)						0.153
<9.18	165	5.68 (-1.60)	334	5.94 (-2.46)	<0.001	
≥9.18	165	5.68 (-1.55)	335	5.86 (-2.76)	<0.001	
Duration of diabetic neuropathy (years)						0.899
<2	126	5.48 (-1.50)	263	5.87 (-2.56)	<0.001	
2 to <6	141	5.85 (-1.56)	283	5.96 (-2.64)	<0.001	
≥6	63	5.68 (-1.78)	123	5.81 (-2.68)	0.003	
Baseline MNSI score						0.407
<5	112	5.68 (-1.80)	265	5.86 (-2.65)	<0.001	
≥5	217	5.68 (-1.48)	404	5.92 (-2.60)	<0.001	
BPI average pain						0.052
<6	167	4.84 (-1.39)	313	4.97 (-2.12)	<0.001	
≥6	162	6.55 (-1.76)	355	6.72 (-3.07)	<0.001	
Baseline A1C level						0.276
<7.6	166	5.68 (-1.70)	320	5.89 (-2.60)	<0.001	
≥7.6	159	5.66 (-1.45)	346	5.89 (-2.63)	<0.001	
Baseline insulin use						0.381
No	188	5.72 (-1.49)	374	5.86 (-2.64)	<0.001	
Yes	142	5.63 (-1.65)	295	5.95 (-2.54)	<0.001	
Sex						0.714
Female	152	5.87 (-1.61)	289	6.01 (-2.72)	<0.001	
Male	178	5.52 (-1.56)	380	5.82 (-2.56)	<0.001	
Origin						0.912
Caucasian	282	5.57 (-1.48)	572	5.80 (-2.53)	<0.001	
Other	48	6.30 (-2.73)	97	6.48 (-3.75)	0.026	

BPI, Brief Pain Inventory; MNSI, Michigan Neuropathy Screening Instrument. \*Mean at baseline; †least squares mean change from baseline to end point; ‡comparison of mean changes between the two treatments.



## COMENTARIOS DEL ANÁLISIS POST HOC Ziegler

Se trata de un análisis basado en los datos extraídos de los 3 ensayos clínicos randomizados anteriormente citados (Goldstein et al., Raskin et al., Wernicke et al.) Se realiza un análisis por intención de tratar.

La dosis de 20 mg/día del estudio Goldstein se excluye del análisis.

El total de pacientes evaluados es de 999 (330 en grupo placebo y 669 en grupo tratamiento).

En todos los subgrupos, se aprecia un efecto superior al alcanzado con placebo.

La magnitud del efecto del tratamiento fue estadísticamente superior en los pacientes que partían con un diagnóstico confirmado por una puntuación de al menos 5 en la escala de *MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI ≥ 5)*, en el resto de subgrupos la magnitud del efecto de duloxetina es independiente de la característica base al inicio del estudio.

### 3.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

#### Estudio Goldstein , estudio Raskin y estudio Wernicke

##### -Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios.

Los tres estudios están financiados por el laboratorio comercializador de la especialidad farmacéutica.

En los tres, la asignación aleatoria se describe correctamente.

Se realiza un seguimiento del paciente, indicando tanto el % como las causas de los abandonos y las exclusiones.

El análisis es por intención de tratar.

Respecto al enmascaramiento, sí que indica que es doble ciego, sin embargo puesto que algunos tratamientos se reciben cada 12 horas y otros cada 24h, se debería de haber explicado la existencia de "doble simulación": sólo se contempla en la metodología de uno de los ensayos <sup>(4)</sup>

##### -Aplicabilidad del ensayo:

Puesto que la comparación de duloxetina es con placebo, no se podría aplicar a la práctica clínica diaria, en la que el tratamiento de dolor neuropático se lleva a cabo con otros antidepresivos o con antiepilépticos y opioides en casos extremos en los que los pacientes no responden a otras líneas analgésicas.

En los estudios Raskin y Wernicke los criterios de inclusión son tan estrictos que la generalización de los resultados es limitada.

Ensayos de corta duración (12 semanas) para una patología crónica.

##### -Relevancia clínica de los resultados:

La relevancia clínica y estadística frente a placebo está clara, tanto en las variables primarias como secundarias. Sólo en el estudio Raskin, se ofrecen los resultados de eficacia en la reducción del dolor en un 50% pero no se indica su significación estadística.

### 3.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

#### REVISIÓN SISTEMÁTICA

##### Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. June 2007 <sup>(9)</sup>

El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la eficacia de los fármacos destinados a tratar el dolor neuropático en la diabetes.



Para obtener los ensayos se recurrió a distintas bases de datos, entre ellas Medline, Embase, Conchrane central register of controlled trials. Se seleccionaron ensayos clínicos hasta octubre del 2006.

Se incluyeron un total de 25 ensayos clínicos randomizados. Todos comparan el fármaco activo frente a placebo. Los ensayos clínicos incluidos en esta revisión que evalúan duloxetina, corresponden a los estudios de Goldstein y Raskin comentados anteriormente.

Los criterios diagnósticos y de inclusión fueron los mismos que los expuestos en los estudios anteriores citados, así como, los criterios de exclusión.

La variable principal evaluada fue la reducción del dolor en un 50%. Los autores expresan el efecto en Odds ratio (OD).

### Resultados

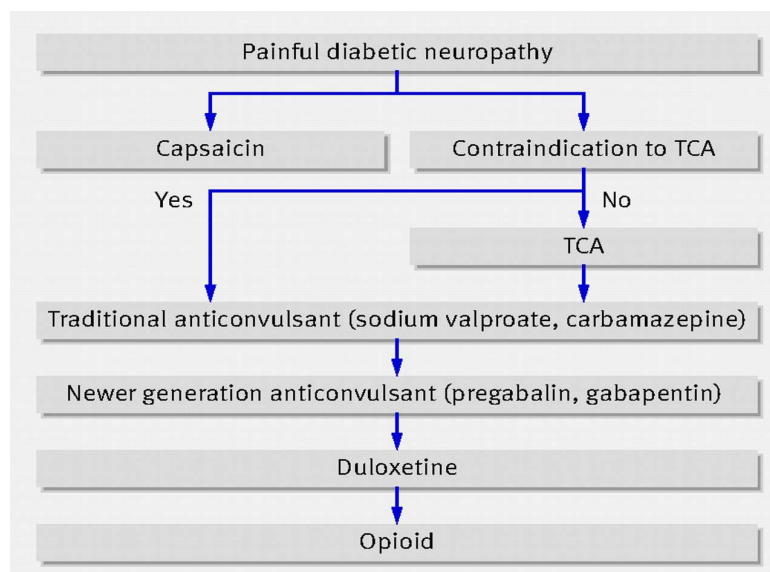
	ALIVIO DEL DOLOR NEUROPÁTICO EN UN 50%	
	OD (95% IC)	NNT (95%IC)
ANTIÉPILEPTICOS TRADICIONALES	5.33	2.88
NUEVOS ANTIÉPILEPTICOS	3.25	4.05
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS	22.24	1.74
DULOXETINA 60 mg/dia	2.55	4.61

*Antiepilepticos tradicionales: valproico, carbamazepina; nueva generación antiepilepticos : gabapentina, pregabalina.*

Esta revisión sistemática muestra que los antidepresivos tricíclicos y los antiepilepticos tradicionales son más eficaces en el tratamiento del dolor neuropático diabético que los antiepilepticos de nueva generación y los inhibidores de la recaptación de serotonina/adrenalina.

En base a estos resultados se propone un algoritmo para el tratamiento del dolor de la neuropatía diabética (ver algoritmo)

### Proposed treatment algorithm for painful diabetic neuropathy



Wong, M.-c. et al. BMJ 2007;335:87



### 3.4. Evaluación de fuentes secundarias: guías de práctica clínica y evaluaciones previas por organismos independientes

#### A) GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

##### European Federation of neurological Societies (EFNS) guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Nov. 2006 <sup>(15)</sup>

Los objetivos de esta guía fueron (1) evaluar todos los ensayos clínicos randomizados realizados para tratar diferentes condiciones de dolor neuropático; (2) evaluar los efectos de los fármacos en los síntomas dolorosos, calidad de vida, la calidad del sueño, y los efectos adversos; (3) proponer recomendaciones basadas en los resultados de estos ensayos para ayudar a los clínicos a la hora de elegir un tratamiento.

Para obtener los estudios se recurrió a la Cochrane Database y al Medline. Sólo se tuvieron en cuenta los ensayos clínicos controlados de evidencia A.

La guía está dividida en diferentes capítulos en función de la etiología del dolor neuropático. Por tratarse de la indicación que estamos evaluando, sólo nos referiremos a la polineuropatía diabética.

Los autores hacen un cálculo de NNT para obtener una respuesta de alivio del dolor en un 50%. Debido a la falta de uniformidad encontrada para evaluar los efectos adversos no se ha calculado el NNH; sin embargo, los autores han tenido en cuenta los efectos adversos observados en los ensayos a la hora de dar las recomendaciones.

#### Resultados

	<b>ALIVIO DEL DOLOR NEUROPÁTICO EN UN 50%</b>
	NNT (95% CI)
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>	
Antidepresivos tricíclicos	<b>2.1</b> (1.8 - 2.6)
Venlafaxina	<b>4.6</b> (2.9 - 10.6)
Duloxetina	<b>5.2</b> (3.7 - 8.5)
<b>ANTIPILEPTICOS</b>	
Oxcarbazepina	<b>5.9</b> (3.2 - 42.2)
Lamotrigina	<b>4</b> (2.1 - 42)
Topiramato	<b>7.4</b> (4.3 - 28.5)
Gabapentina/ Pregabalina	<b>3.9</b> (3.2 - 5.1)

Según estos resultados, la "European Federation of Neurological Societies" (EFNS) da las siguientes recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático en diabetes (ver tabla inferior):

Se recomienda antidepresivos tricíclicos (TCA) o gabapentina/pregabalina como primera elección. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI) duloxetina y venlafaxina se consideran de segunda elección por su moderada eficacia, pero son más seguros y tienen menos contraindicaciones que los antidepresivos tricíclicos y pueden ser más idóneos que los antidepresivos tricíclicos en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.



Table 2. Classification of evidence for drug treatment in painful polyneuropathy (PPN), postherpetic neuralgia (PHN), trigeminal neuralgia (TN), and central pain, with recommendations for first- and second-line treatments

Pain condition	Level A rating	Level B rating	Level C rating or weak/discrepant results with level A/B evidence	Recommendations on first-line	Recommendations for second or third line
PPN	Gabapentin Opioids <sup>1</sup> Pregabalin SNRI TCA Tramadol	Lamotrigine	Capaicin, topical CBZ Lidocaine Meclozine NMDA antagonists OXC SSRI <sup>2</sup> Topiramate Valproate	Gabapentin Pregabalin TCA	Lamotrigine Opioids SNRI Tramadol
PHN	Gabapentin Opioids <sup>1</sup> Pregabalin TCA	Capaicin, topical Lidocaine, topical Tramadol Valproate	NMDA antagonists Lidocaine Meclozine	Gabapentin Pregabalin Lidocaine, topical (in pain-relieving area of pain-relieving) TCA	Capaicin Opioids Tramadol Valproate

Tabla 1. Extraída de EFNS European Journal of Neurology 13, 1153-1169. Para estas recomendaciones se ha tenido en cuenta la eficacia y el perfil de seguridad de los fármacos ensayados.

## B) EVALUACIONES DE CENTROS AUTONÓMICOS Y OTROS

VALORACIONES DE CENTROS AUTONÓMICOS.		
CENTRO	FECHA	VALORACIÓN (En Dolor Neuropático)
Andalucía	Junio 2006	Insuficiencia experiencia clínica
Aragón	Marzo 2006	Información insuficiente
Asturias	Agosto 2006	Aportación terapéutica: Nula
Baleares	Abril 2007	Por el momento no se puede considerar fármaco de elección.
Cantabria	Enero 2007	Insuficiente experiencia clínica.
Castilla y León	Marzo 2007	La evidencia es escasa
Cataluña	Agosto 2007	No valorable: información insuficiente.
Euskadi	Marzo 2006	Su papel en la terapéutica del dolor neuropático diabético no puede ser claramente establecido.
Galicia	Marzo 2006	No existe evidencia científica suficiente
Madrid	Octubre 2006	Insuficiente información
OTRAS VALORACIONES INDEPENDIENTES		
FUENTE	FECHA	VALORACIÓN (En Dolor Neuropático)
DTB (UK)	Abril 2007	Insuficiente evidencia clínica para establecer su papel en el tratamiento del dolor neuropático diabético.
PAM	Enero 2006	No implica ninguna mejora.
Micromedex	2007	Recomendación: clase IIb y evidencia: categoría B

DTB: Drug and Therapeutics Bulletin ; PAM: Panorama Actual del Medicamento.

## 4. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 4.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

#### Efectos adversos más frecuentes

Los efectos adversos más frecuentes en los ensayos clínicos fueron: náuseas (20%), sequedad de boca (15%) y estreñimiento (11%). Con menor frecuencia también se ha descrito la aparición de mareos, somnolencia, insomnio, diarrea, vómitos, disfunción sexual y fatiga. <sup>(8)</sup>

Se aportan los datos del ensayo de Goldstein <sup>(3)</sup>: No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron placebo y dosis de 20 mg diarios de duloxetina. En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes: Náuseas,



Somnolencia, Vértigo, Estreñimiento, Sequedad de boca, Incrementa sudoración, Disminuye apetito, Anorexia, Debilidad:

<b>Referencia:Goldstein. Pain 116 (2005) 109-18</b>						
<i>Breve descripción del ensayo y diseño: Ver descripción en el apartado de eficacia</i>						
<b>Resultados de seguridad</b>						
	<b>PLA N=115 (%)</b>	<b>DULO60 N=114 (%)</b>	<b>DULO120 N=113 (%)</b>	<b>Incremento Riesgo absoluto (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNH (IC 95%)</b>
<i>Nauseas</i>	9,6		16,7	<b>17.87%</b> [8.04% a 27.70%]	<0,05	<b>5.6</b> [3.6 a 12.4]
<i>Somnolencia</i>	7,8	20,2	28,3	<b>11.71%</b> [2.94% a 20.49%] ** <b>20.49%</b> [10.84%, a 30.14%]***	<0,05	<b>8.5</b> [4.9 a 34.1] ** <b>4.9</b> [3.3 a 9.2]***
<i>Vértigo</i>	7		23	<b>16.05%</b> [7.01% a 25.10%]	<0,05	<b>6.2</b> [4.0 14.3]
<i>Estreñimiento</i>	3,5	14,9	10,6	<b>11.43%</b> [4.09% a 18.78%]** <b>7.14%</b> [0.55% a 13.74%] ***	<0,05	<b>8.7</b> [5.3 a 24.5] ** <b>14.0:</b> [7.3 a 182.8] ***
<i>Sequedad de boca</i>	6,1		15	<b>8.96%</b> [1.05% a 16.87%]	<0,05	<b>11.2</b> [5.9 a 95.4]
<i>Incrementa sudoración</i>	2,6		8,8	<b>6.24%</b> [0.25% a 12.23%]	<0,05	<b>16.0</b> [8.2 a 402.6]
<i>Disminuye apetito</i>	0		12,4	<b>12.39%</b> [6.16% a 18.62%]	<0,05	<b>8.1</b> [5.4 a 16.2]
<i>Anorexia</i>	0,9		8	<b>7.10%</b> [1.82% a 12.37%]	<0,05	<b>14.1</b> [8.1 a 54.9]
<i>Debilidad</i>	0		7,1	<b>7.08%</b> [2.11% a 12.05%]	<0,05	<b>14.1</b> [8.3 a 47.3]

DULO60: Duloxetina 60 mg / 24h; DULO120: Duloxetina 60 mg / 12h; PLA: placebo. \*\*DULO60 vs PLA; \*\*\* DULO120 vs PLA



## 4.2. Fuentes secundarias sobre seguridad

### Evaluación de seguridad en el informe EPAR de la EMEA

La mayoría de las reacciones adversas más frecuentes fueron de leves a moderadas, normalmente comenzaron al inicio del tratamiento, y la mayoría desaparecieron con la continuación del tratamiento.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en pacientes con dolor neuropático diabético tratados con duloxetina fueron: náuseas, somnolencia, cefalea y mareos.

### Experiencia Post-Marketing

Las bases de datos contienen 9.173 pacientes que han recibido Duloxetina en cualquiera de las indicaciones autorizadas.

Los efectos adversos mas frecuentes han sido Náuseas (20%) que disminuye con el tiempo de tratamiento, cefalea (15%), boca seca (15%), estreñimiento (11%) e insomnio (10%).

La tolerancia global de Duloxetina en los estudios clínicos fue comparable a Paroxetina 20 mg/día pero hubo una tendencia en algunos efectos adversos como los gastrointestinales y la disminución del apetito que fueron menores para Duloxetina 60 mg/día comparados con Paroxetina 20 mg/día.

En la evaluación de efectos adversos que conllevaron a la suspensión de Duloxetina en un estudio abierto de 1 año se vio que un 17% de pacientes tuvieron que suspender el tratamiento siendo las causas las náuseas y la somnolencia.

Como conclusiones del informe EPAR de la EMEA, sobre seguridad, decir que el perfil de Duloxetina no se ha identificado con ningún efecto adverso serio inesperado el cual tuviese que conllevar a un especial seguimiento o control, siendo además comparable con los conocidos para los ISRS.

### Alertas Farmacoterapéuticas

En junio de 2.005, la FDA emitió una alerta sobre el potencial de suicidio en pacientes tratados con Duloxetina. En ella se indicaba que se había detectado una tasa de suicidios mayor a la esperada en algunos estudios clínicos con este fármaco, si bien se trataba de una indicación diferente al dolor neuropático (incontinencia urinaria de estrés). Este exceso de riesgo no ha sido observado en los RCTs realizados para el tratamiento del dolor neuropático, por lo que no se consideró adoptar medidas adicionales sobre las previstas.

## 4.3. Precauciones de empleo en casos especiales

### -Precauciones:

Riesgo incrementado de ideación suicida y empeoramiento de la depresión, especialmente en niños y adolescentes durante los primeros meses de tratamiento.

Activación de manía/hipomanía

Descartar que el episodio de depresión mayor no se deba a una presentación inicial de un trastorno bipolar.

El uso concomitante con otros depresores del SNC pueden potenciar las exacerbaciones de incapacidad psicomotoras.

Uso concomitante de agentes serotoninérgicos pueden incrementar el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Casos de glaucoma de ángulo estrecho controlados.

Se recomienda retirada paulatina del fármaco, evitando retiradas bruscas.

No se recomienda su empleo en pacientes con Insuficiencia hepática por su metabolización hepática

Antecedentes de crisis comiciales.



Durante el tercer trimestre en embarazadas  
No recomendado en Insuficiencia Renal terminal.  
Posibilidad de incrementar la presión sanguínea.

**-Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a Duloxetina
- Uso concomitante con IMAO
- Glaucoma no controlado de Angulo estrecho

**-Interacciones:**

Duloxetina es tanto sustrato como inhibidor del sistema enzimático CYP2D6 e interacciona con fármacos metabolizados por le CYP1A2.

**Fluorquinolonas**

No se recomienda administrar con Ciprofloxacino > Norfloxacino > ofloxacino. Las fluorquinolonas de nueva generación como lefloxacin y moxifloxacino no tienen efectos conocidos sobre este sistema enzimático por lo que podrían emplear conjuntamente con Duloxetina

**Fluvoxamina**

No se recomienda administrar junto con Duloxetina ya que la primera inhibe potentemente al CYP1A2

**IMAOs, IMAOs irreversibles no selectivos e IMAOs reversibles selectivos**

Aunque no se tienen estudios en humanos y animales del empleo conjunto de IMAO y Duloxetina. Las reacciones graves experimentadas cuando se administraron ISRS contraindican el empleo de Duloxetina y los IMAOs

**Fármacos serotoninérgicos**

Se recomienda tener precaución cuando se empleen Duloxetina junto con ISRS u otros ISRSN por la posible aparición del síndrome serotoninérgico.

**5. ÁREA ECONÓMICA**

**5.1. Coste tratamiento/día y coste tratamiento completo a las dosis usuales**

Coste tratamiento/día y coste tratamiento anual		
Duloxetina		
Posología	60 mg/día	120 mg/día
Coste/día (PVP+IVA)*	1,77 €	3.54 €
Coste tratamiento/año	646 €	1292,1 €

\*Datos de coste tratamiento/día obtenidos del Catálogo Corporativo de Medicamentos del Ib-Salut a partir de la mediana de los costes de los medicamentos disponibles en el mercado.

**5.3. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria**

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas				
	Duloxetina	Amitriptilina	Gabapentina	Pregabalina
Posología	60 mg/día	75 mg/día	1800/día	300 mg/día
Coste/día (PVP+IVA)*	1,77 €	0.1 €	2.04 €	2.51 €
Coste tratamiento/año	646 €	36 €	744 €	916 €
Coste diferencial respecto a la terapia de referencia (%)	---	- 610 € (- 94%)	+ 98 € (+15 %)	+ 270 € (+ 42 %)

\*Datos de coste tratamiento/día obtenidos del Catálogo Corporativo de Medicamentos del Ib-Salut a partir de la mediana de los costes de los medicamentos disponibles en el mercado.



El coste del tratamiento con Duloxetina supera al del tratamiento con amitriptilina, aunque resulta más económica que los antiepilépticos gabapentina y pregabalina.

## 6.- ÁREA DE CONCLUSIONES

### 6.1. Resumen de los aspectos más significativos de Eficacia, Seguridad y Costes

#### Eficacia

Duloxetina es un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina, indicado para el tratamiento del dolor neuropático periférico de origen diabético.

Duloxetina 60 mg/12h ha demostrado ser más eficaz que placebo en el tratamiento de dolor neuropático asociado a diabetes a la hora de reducir 1.2 puntos en la escala Likert de la evaluación del dolor.

Además, un mayor porcentaje de pacientes tratados con Duloxetina 60 mg/12h ó 60 mg/24h cuando se compara con placebo, obtienen una reducción del 50%, del 75% y del 100% en la puntuación de dicha escala a los tres meses de tratamiento.

También ha demostrado que un mayor porcentaje de pacientes, tratados con duloxetina 60 mg/12h ó 60 mg/24h, tiene una respuesta sostenida (*reducción en la puntuación de la escala Likert del 30% en la puntuación de severidad de dolor "24 hour average pain severity", al menos 2 semanas antes del final, y con una reducción semanal del 20%*) cuando se compara con placebo.

Dosis menores de 60 mg/24h, no han demostrado ser más eficaces que placebo en cuanto a una reducción en la puntuación de ninguna escala de medida de dolor.

Aunque existen datos de un estudio <sup>(7)</sup> de extensión, abierto, de un año de duración y muestran ciertas evidencias de eficacia a más largo plazo, no se dispone de datos de eficacia concluyentes para tratamientos de más de 12 semanas de duración.

Si tenemos en cuenta los resultados de la revisión sistemática del tratamiento del dolor neuropático del BMJ <sup>(9)</sup> (incluye ensayos clínicos con duloxetina), éstos muestran que los antidepresivos tricíclicos y los antiepilépticos tradicionales son más eficaces en el tratamiento del dolor neuropático diabético que los antiepilépticos de nueva generación y los inhibidores de la recaptación de serotonina/adrenalina.

#### Seguridad

Los efectos adversos más significativos descritos en los ensayos clínicos fueron Náuseas, somnolencia, vértigo, estreñimiento, sequedad de boca, incremento sudoración, disminución apetito, anorexia, debilidad.

No se ha establecido el perfil de seguridad a largo plazo (duración de los ensayos es de 12 semanas).

En junio de 2.005, la FDA emitió una alerta sobre el potencial de suicidio en pacientes tratados con Duloxetina expuesta en apartado de seguridad.

#### Coste

El coste del tratamiento anual con duloxetina supera al del tratamiento con amitriptilina (94% más caro), aunque resulta más económico que los antiepilépticos gabapentina y pregabalina, 15% y 42% más económico, respectivamente.



## 6.2. Conclusiones y lugar en terapéutica

Duloxetina a mostrado, en varios ensayos clínicos de corta duración, mayor eficacia que el placebo para aliviar el dolor asociado a la neuropatía periférica diabética. El perfil de seguridad descrito en los ensayos clínicos es comparable al resto de antidepresivos de su mismo grupo. Sin embargo, hasta la fecha no se dispone de estudios comparativos frente a las demás alternativas disponibles para esta misma indicación (antidepresivos tricíclicos y antiepilépticos) ni de estudios de seguridad a largo plazo.

La utilización de la duloxetina en el tratamiento de la neuropatía periférica en enfermos diabéticos presenta insuficiente experiencia clínica, siendo necesario disponer de datos sobre su eficacia comparativa y su seguridad a largo plazo, para establecer su papel en este tratamiento.

Según una guía de práctica clínica recientemente publicada <sup>(15)</sup>, los antidepresivos tricíclicos, sobretodo amitriptilina y algunos antiepilépticos (gabapentina, pregabalina), son los tratamientos de primera línea en el manejo del dolor neuropático diabético. Los antidepresivos inhibidores de serotonina y noradrenalina (duloxetina y venlafaxina) se consideran de segunda elección.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Cymbalta® y ficha Técnica de Xeristar®
2. Informe EPAR de Duloxetina emitido por la EMEA. 1ª revisión febrero 2.006.
3. Goldstein DJ et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116 (1-2): 109-18
4. Raskin J et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6(5): 346-356.
5. Wernicke JF et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67(8): 1411-20.
6. Ziegler D. et al. Impact of disease characteristics on the efficacy of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic. *Diabetes Care* 2007; 30 (3): 664-9.
7. Raskin et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006; 9(1): 29-40.
8. Calvo C, Calderón B: Duloxetina en Dolor Neuropático. Revisión de Informes de Nuevos Medicamentos 02/07. Servei Balear de la Salut. Abril 2007. [http://www.elcomprimido.com/PDF/duloxetina\\_dolor\\_neuropatico.pdf](http://www.elcomprimido.com/PDF/duloxetina_dolor_neuropatico.pdf)
9. Wong MC et al. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007;335:87
10. Dolor neuropático. Guía de Prescripción Terapéutica. Información de medicamentos autorizado en España. <http://www.imedicinas.com/GPTage/Open.php?Y2EwNHNIMDdzYjAz>. Último acceso: 140108.
11. Is there a place for duloxetine?. *DTB* vol 45 (4) april 2007.
12. Perez Sanz C. Duloxetina en Dolor neuropático. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Gregorio Marañón. Octubre 2006. Página web Génesis. <http://genesis.sefh.es/>
13. Micromedex Health series. Vol 128. 2007.
14. Pérez O, Puigventos F: Duloxetina en Depresión Mayor. Informe para la comisión de farmacia y terapéutica. Hospital Universitari Son Dureta. 12/12/06. Página web Génesis. <http://genesis.sefh.es/>
15. Attal N. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 1169
16. Duloxetina. Informe de evaluación. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Aragón. Departamento de Salud y Consumo. Marzo 2006. Página web. Génesis. <http://genesis.sefh.es/>
17. Duloxetina. Informe d'avaluació. Comité d'Avaluació de Nous Medicaments. Institut Català de la Salut. Agost 2007. Página web. Génesis. <http://genesis.sefh.es/>
18. Duloxetina. Dolor neuropático periférico diabético. Ficha de novedad terapéutica. Diciembre 2006. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. Página web. Génesis. <http://genesis.sefh.es/>
19. Gómez S. Pérez C. Neuropatía periférica. Guías clínicas 2006; 6 (28). Página web. Fisterra. <http://fisterra.com>