

Costo-efectividad del uso de duloxetina en el tratamiento farmacológico de fibromialgia en México

Fernando Carlos Rivera¹, Jocelyn Ramírez-Gámez², Ignacio Ruiz², Karla Ortiz-Escalante²

RESUMEN

Objetivo: comparar costos y resultados en salud de duloxetina 60 mg QD (DUL60 mg), pregabalina 150 mg BID (PGB300 mg) y pregabalina 225 mg BID (PGB450 mg) para tratamiento de fibromialgia (FM) desde las perspectivas del sistema público y privado de salud en México. **Material y métodos:** se efectuó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble-ciego y controlados por placebo que evaluaron estrategias competitivas en pacientes adultos con FM. Mediante comparación indirecta ajustada, se determinaron las probabilidades de alcanzar respuesta satisfactoria (definida como alivio del dolor $\geq 30\%$ al final del tratamiento con respecto a la medición basal) y de abandono prematuro. El horizonte temporal del estudio fue 3 meses. Se analizaron costos de adquisición de medicamentos y consultas médicas según tipo de respuesta, expresándolos en pesos mexicanos de 2012. Las fuentes de información incluyen listados oficiales y literatura publicada. El análisis de sensibilidad fue determinístico y probabilístico. **Resultados:** bajo ambas perspectivas, DUL60 mg resultó dominante (menos costoso y más efectivo que PGB300 mg y PGB450 mg). Los ahorros promedio por paciente al emplear DUL60 mg fueron 93.10 y \$ 1,825.76 (perspectiva pública) y 383.61 y \$ 4,936.63 (perspectiva privada) con respecto al uso de PGB300 mg y PGB450 mg, respectivamente. Por cada mil pacientes tratados con DUL60 mg en lugar de con PGB300 mg (PGB450 mg) habría 45 (6) pacientes adicionales con respuesta satisfactoria (527 vs 482 vs 521). DUL60mg fue costo-ahorrador en alrededor de 70% de las simulaciones generadas. **Conclusiones:** los resultados sugieren que DUL60 mg ofrece ahorro y mejoras en salud en comparación al uso de PGB300 mg para el tratamiento de FM en México.

Palabras clave: costo-efectividad, duloxetina, pregabalina, fibromialgia.

Costo-efectividad del uso de duloxetina en el tratamiento farmacológico de fibromialgia en México

ABSTRACT

Objective: to compare the costs and health outcomes of duloxetine 60 mg QD (DUL60 mg), pregabalin 150mg BID (PGB300 mg) and pregabalin 225 mg BID (PGB450 mg) in the treatment of fibromyalgia (FM) from the perspective of public and private healthcare systems in Mexico. **Methods:** a systematic review of multicenter, double-blind, randomised and placebo-controlled clinical trials evaluating the competitive treatment strategies in adult patients with FM was performed. Probabilities of achieving satisfactory response (defined as an improvement $\geq 30\%$ in pain relief from baseline) and early withdrawal were derived by conducting an indirect comparison. Time horizon was set at 3 months. Only direct medical costs comprising acquisition of study drugs and medical visits by category of response were analyzed and they are expressed in 2012 mexican pesos. Sources of information include official listings and published literature. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were undertaken. **Results:** DUL60mg demonstrated to be the dominant strategy (less cost and more effective) compared to PGB300 mg and PGB450 mg under both healthcare perspectives. The mean savings per patient with DUL60 mg were \$93.10 and \$1,825.76 (public perspective) and \$383.61 and \$4,936.63 (private perspective) compared to PGB300 mg

and PGB450 mg, respectively. For every 1000/patients treated with DUL60 mg instead of PGB300 mg and PGB450 mg, 45 and 6 additional patients would achieve satisfactory response (527 vs. 482 vs. 521, respectively). DUL60mg was cost- saving in nearly 70% of the simulations. *Conclusion:* these results suggest DUL60 mg offers both savings in total costs and improvements in health outcomes compared to PGB300 mg and PGB450 mg for the treatment of FM in Mexico.

Key words: cost-effectiveness, duloxetine, pregabalin, fibromyalgia.

La fibromialgia (FM) es una enfermedad reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde el año de 1992¹. Se trata de una condición caracterizada por dolor crónico generalizado que el paciente localizado en el aparato locomotor, acompañado por otros síntomas como fatiga intensa, alteraciones del sueño, parestesias en extremidades, depresión, ansiedad, rigidez articular, cefaleas y sensación de tumefacción en manos. Esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia en las mujeres². La prevalencia de FM en la población general ha sido reportada en un rango que va de 0.5 al 5%, aunque en la clínica la prevalencia puede llegar hasta 15.7%^{2,3}. La figura 1 presenta una comparación de las tasas de prevalencia de FM en población general de diversos países europeos y del continente americano. En un estudio desarrollado en México siguiendo la metodología COPCORD, se estimó que el 0.7% de los adultos entrevistados presentaba síntomas relacionados con FM⁴⁻¹⁴.

La FM genera un impacto económico considerable a nivel personal, familiar y social en su conjunto. Los pacientes afectados por este padecimiento incurrir en gastos de tratamiento que son de 1.5 a 5 veces más elevados que en la población general de referencia (i.e., pareada por sexo, edad y otras condiciones)^{15,16}. El costo médico promedio por paciente diagnosticado con FM en los Estados Unidos de América supera los 10 mil dólares por año¹⁷. La carga financiera de la FM incluye no sólo los costos directos médicos, sino también los costos indirectos relacionados con pérdidas de productividad laboral¹⁸. Este último componente puede incluso ser 3 ó 4 veces más alto que el costo directo médico^{19,20}. Investigaciones recién en Europa reportan que el impacto económico anual (suma costos directos e indirectos) por paciente con FM de • 7,256 en Alemania¹⁹, • 7,900 en Francia¹⁹ y • 9,982 en España²⁰. La evidencia sugiere que el impacto económico atribuible que FM se correlaciona con el grado de severidad de la enfermedad^{21,22}.

La FM tiene grandes repercusiones sobre la calidad de vida debido a que sus síntomas principales (dolor persistente y cansancio muscular) afectan el desempeño laboral y la capacidad para desarrollar otras actividades cotidianas, lo que conlleva graves consecuencias en la esfera individual, familiar y social^{23,24} ya que dichas con-

diciones parecen ser crónicas y bastante estables²⁵. Los pacientes con FM suelen experimentar desórdenes de humor, ansiedad y trastornos del sueño, que impactan negativamente en su vitalidad, salud mental y calidad de vida en general²⁶⁻²⁸. Se ha reportado que el deterioro físico o mental ocasionado por la FM es igual o mayor al de otras condiciones clínicas tales como artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, lupus eritematoso y sistémico, entre otras²⁹.

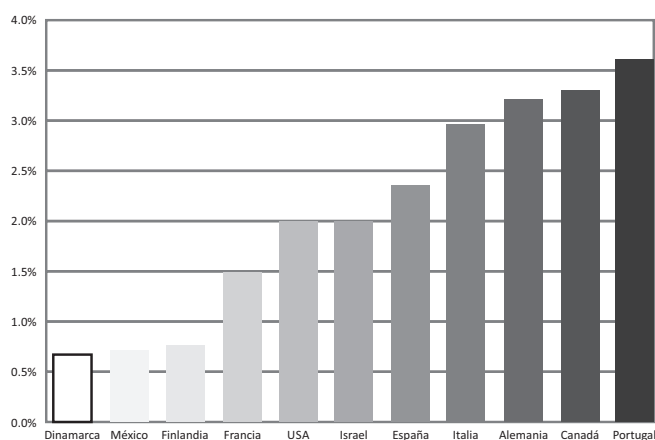


Figura 1. Prevalencia de fibromialgia reportada en población general adulta. Fuente: elaboración propia con datos de referencias 4-14. Nota: en los casos donde habían dos referencias, se calculó un promedio simple.

Las metas principales en el manejo de FM incluyen mejorar el sueño, suprimir o reducir la fatiga y quitar o modular el dolor³⁰. El abordaje terapéutico debe seleccionarse con base en las características individuales del paciente, bajo un enfoque multidisciplinario que comprenda tratamiento farmacológico y no farmacológico³⁰⁻³³. Dentro de las medidas no farmacológicas se encuentran la educación (del paciente como de la familia), orientación, ejercicio aeróbico y de fortalecimiento, hidroterapia con o sin ejercicio, terapia cognitivo-

Recibido: XXXXXX Aceptado: XXXXXX.

¹R A C Salud Consultores S.A. de C.V. ²Eli Lilly de México S.A. de C.V. Correspondencia: Fernando Carlos Rivera. R A C Salud Consultores S.A de C.V. Av. Insurgentes Sur 598 P-2 204 MZ, Col. Del Valle. Del. Benito Juárez. C.P. 03100, México D.F. México. E-mail: fernando.carlos@racsalud.com; ferrando_uaz@yahoo.com.mx

conductual y rehabilitación^{30,33}. Las especialidades médicas que por lo general están en contacto con los pacientes afectados por FM son: medicina familiar, interna, reumatología, geriatría, psicología, psiquiatría, neurología y medicina física y de rehabilitación, entre otras³⁰. El tratamiento farmacológico puede incluir medicamentos que pertenecen a alguna de las siguientes clases terapéuticas: analgésicos, anti-inflamatorios no esteroideos, relajantes musculares benzodiazepínicos, antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de noradrenalina (ISNA), opiáceos, anticonvulsivos, agonistas de dopamina, entre otros^{30,34,35}.

La evidencia clínica^{36,37} y farmacoeconómica³⁸⁻⁴¹ más recién sugiere que las mejores alternativas para el manejo de FM son duloxetina, pregabalina y amitriptilina. Sin embargo, sólo duloxetina y pregabalina están autorizados para el tratamiento de la FM en México, los Estados Unidos de Norteamérica y Canadá^{33,38,40,42}. Duloxetina es un antidepresivo que inhibe en forma potente y selectiva la recaptura de serotonina y norepinefrina en el sistema nervioso central⁴³. La evidencia clínica sobre eficacia y seguridad de duloxetina en FM es sólida y proviene de 9 ensayos clínicos⁴⁴⁻⁴⁶. Por su parte, pregabalina es un ligando alfa-2-delta estructuralmente relacionado con los neurotransmisores GABA que pertenece a la clase terapéutica de los anticonvulsivos⁴⁷. Una serie de 5 ensayos clínicos demuestran que pregabalina es eficaz y seguro en el tratamiento de la FM^{40,47,48}.

OBJETIVO

Comparar costos y resultados en salud de duloxetina y pregabalina cuando son empleados como tratamiento farmacológico de la FM desde las perspectivas del sistema público y privado de salud en México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una evaluación económica completa de tipo costo-efectividad⁴⁹.

Alternativas competitivas

El análisis comparativo se realizó entre duloxetina a dosis diarias de 60 mg (DUL60mg), pregabalina a dosis de 300 mg por día, divididos en dos tomas de 150 mg cada una (PGB300 mg) y pregabalina a dosis de 450 mg diarios, divididos en dos tomas de 225 mg cada una (PGB450 mg). Las dosis de DUL60 mg y PGB300 mg se establecieron conforme a lo recomendado como dosis mínima efectiva en el Diccionario de Especialidades

Farmacéuticas (DEF) edición 2012 en México⁴², mientras que la estrategia de PGB450 mg se incluyó en el análisis porque la evidencia sugiere que es más efectiva que la de PGB300 mg, aunque también se asocia con mayor número de eventos adversos⁴⁷. Ambos medicamentos se administran por vía oral⁴².

Población objetivo

Pacientes adultos con diagnóstico de FM que son candidatos a recibir duloxetina o pregabalina.

Perspectiva

El análisis se efectuó desde dos perspectivas: (i) sistema público de salud en México; (ii) sistema privado de salud en México.

Horizonte temporal

El horizonte analítico del estudio fue definido en 3 meses, periodo razonable de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica de la Secretaría de Salud³⁰ y la evidencia publicada⁴⁵⁻⁴⁸. Debido a que el horizonte de tiempo es menor a un año, no fue necesario aplicar ninguna tasa de descuento para reflejar las preferencias intertemporales de la población^{50,51}.

Modelo de decisión

La figura 2 muestra un esquema simplificado del modelo analítico de decisión empleado en el presente estudio. Al inicio, los pacientes son asignados a cualquiera de las alternativas terapéuticas consideradas como parte de la investigación. Algunos de los pacientes abandonan prematuramente el tratamiento; se asumió que ocurre a la mitad de periodo (i.e., a los 1.5 meses) y que esos pacientes no obtienen una respuesta satisfactoria de la terapia brindada. En los pacientes que sí

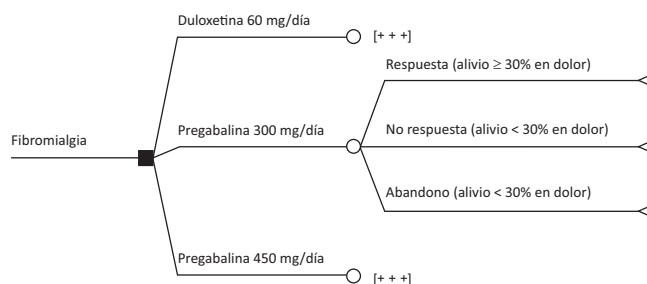


Figura 2. Esquema simplificado del modelo analítico de decisión: manejo de fibromialgia. El símbolo [+ + +] indica que se repite la estructura del nodo de pregabalina 300 mg/día. Nota: el porcentaje de alivio del dolor se refiere al nivel de cambio a los tres meses con respecto a la medición basal de acuerdo con lo reportado en el Inventario Breve del Dolor (BPI).

completaron los 3 meses de tratamiento cabe la posibilidad de haber alcanzado un alivio del dolor $\geq 30\%$ con respecto al nivel basal, en cuyo caso se determinó que la respuesta a la terapia fue satisfactoria (el paciente es clasificado como *respondedor*).

Uso de recursos y costos unitarios

En el modelo se analizaron los costos directos médicos conformados por el costo de adquisición de las terapias de estudio y consultas médicas relacionadas con el tipo de respuesta obtenida. El costo de adquisición de duloxetina y pregabalina desde la perspectiva del sistema público de salud en México se obtuvo del portal de compras del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)⁵². Las cifras corresponden al valor de licitación pública en el 2012; para las tres claves disponibles en el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos del Sector Salud⁵³. En el análisis realizado bajo la perspectiva privada, los precios de las tres presentaciones corresponden a lo publicado en el portal de Farmacias Especializadas⁵⁴. Schaefer, et al⁵⁵ reportaron la frecuencia anual de consultas médicas por nivel de severidad en pacientes con FM atendidos en los Estados Unidos de Norteamérica. Los pacientes con FM grave tuvieron un promedio de 19.9 consultas médicas al año, seguidos de los pacientes con FM moderada (11.6 consultas) y los pacientes con FM leve (9.7 consultas)⁵⁵. Se asumió que los pacientes con respuesta satisfactoria tienen un total de consultas médicas por año, igual al valor intermedio de la frecuencia de consultas en pacientes con FM leve y moderada. De forma análoga se asumió que los pacientes no respondedores acuden a consulta médica en una cantidad de ocasiones igual al valor intermedio de la frecuencia de consultas en los pacientes con FM moderada y severa. Para determinar el número trimestral de consultas, las cifras anuales se dividieron entre 4. El costo por consulta médica en el sistema público de salud en México se definió como promedio del costo de una consulta en medicina familiar y una de especialidad en el IMSS⁵⁶. Por su parte, para la perspectiva del sistema privado de salud en México, los valores del sistema público fueron multiplicados por un factor igual a 1.05; este ponderador fue utilizado previamente por Elizondo-Cano, et al (datos no publicados).

Búsqueda bibliográfica

Con el objetivo de identificar la información clínica relevante sobre eficacia y tasas de abandono para intervenciones competitivas del presente análisis, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en el portal *PubMed/Medline*. La estrategia consistió en combinar tres

encabezados de tema médico (MeSH por sus siglas en inglés) para así conseguir la siguiente cadena de búsqueda: (*duloxetine [Supplementary Concept] OR pregabalin [Supplementary Concept] and Fibromyalgia [Mesh]*). La búsqueda se restringió a ensayos clínicos aleatorizados y controlados realizados en población humana, cuya publicación se haya realizado en idioma inglés o español. Con dicha estrategia de búsqueda se obtuvieron 26 referencias. Tras revisar siete artículos potencialmente relevantes, dos referencias fueron excluidas: Arnold, et al (2004)⁵⁷ debido a que los autores únicamente evaluaron la dosis diaria de duloxetina de 120 mg y Crofford, et al⁵⁸ porque la duración del ensayo clínico fue de sólo 8 semanas. De esta forma, un total de 5 estudios fueron seleccionados para el análisis puesto que investigaron los esquemas y dosis de interés, además de contar con resultados de eficacia y seguridad a 3 meses⁵⁹⁻⁶³. Dos de los estudios evaluaron duloxetina^{59,60} mientras que en los otros tres se analizó pregabalina⁶¹⁻⁶³. Los ensayos clínicos seleccionados resultan comparables en cuanto a diseño y características sociodemográficas de los pacientes reclutados (cuadro 1). Todos los estudios, con excepción de uno⁶³, fueron realizados en Estados Unidos de Norteamérica. La definición de tres meses de tratamiento varió de 12 a 15 semanas y la medida primaria de eficacia evaluada en todos los ensayos clínicos se basó en el Cuestionario Breve del Dolor (BPI, por sus siglas en inglés). La edad promedio de los pacientes se ubicó alrededor de los 50 años; hubo un gran predominio del sexo femenino y los puntajes de dolor basal fueron similares entre los estudios que evaluaron duloxetina y pregabalina.

Probabilidades de alcanzar respuesta satisfactoria y de abandonar la terapia

Dado que ninguno de los estudios seleccionados comparó directamente a duloxetina contra pregabalina fue necesario efectuar una comparación indirecta ajustada⁶⁴, para determinar las probabilidades de alcanzar respuesta satisfactoria y de abandonar la terapia con cada una de las intervenciones evaluadas. En este caso, el comparador común corresponde al análisis combinado de los grupos asignados a placebo en los estudios de Arnold, et al (2005)⁵⁹ y Russell, et al⁶⁰ (i.e., en los estudios seleccionados que investigaron la eficacia y seguridad de duloxetina). El cuadro 2 muestra dicho análisis combinado. Una vez que se calcularon las probabilidades para el comparador común (34.7% de alcanzar respuesta satisfactoria y 23.9% de abandonar prematuramente la terapia por falta de eficacia o por eventos adversos intolerables), se determinaron las razones de riesgo (RR), también conocido como riesgo relativo, con cada

Cuadro 1. Diseño del estudio y características sociodemográficas de pacientes reclutados en ensayos clínicos seleccionados para efectuar la comparación indirecta.

Autor (año)	Arnold (2005)	Russell (2008)	Mease (2008)	Arnold (2008)	Pauer (2011)
Tipo de estudio	EC M A DC CP	EC M A DC CP	EC M A DC CP	EC M A DC CP	EC M A DC CP
Localización de los centros participantes	Estados Unidos	Estados Unidos	Estados Unidos	Estados Unidos	Fuera de Estados Unidos ^a
Intervenciones (dosis diaria)	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
	DUL 60 mg	DUL 20 mg	PGB 300 mg	PGB 300 mg	PGB 300 mg
	DUL 120 mg	DUL 60 mg	PGB 450 mg	PGB 450 mg	PGB 450 mg
		DUL 120 mg	PGB 600 mg	PGB 600 mg	PGB 600 mg
Duración	12 semanas	15 semanas	13 semanas	14 semanas	14 semanas
Medida primaria de eficacia en alivio del dolor	BPI	BPI PGI I	BPI PGIC FIQ	BPI PGIC FIQ	BPI PGIC
Número de pacientes ^b	354	520	748	745	736
Edad (promedio ± Desv. est.); años	49.6 ± 10.9	51.1 ± 10.9	48.8 ± 10.9	50.1 ± 11.4	48.5 ± 11.2
Edad mínima (años)	18	18	18	18	18
Sexo femenino (%)	100	94.8	94.4	94.5	91.4
Puntaje basal en el nivel del dolor ^c	6.4 ± 1.5	6.5 ± 1.6	7.1 ± 1.3	6.7 ± 1.3	6.65 ± 1.36

EC A DC CP: ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo; DUL: duloxetina; PGB: pregabalina; QD: una vez al día; BID: dos veces diarias; BPI: Brief Pain Inventory; PGI I: Patient Global Impressions of Improvement; PGIC: Patient Global Impression of Change; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire.

a. 10 países europeos, además de México, Australia, Canadá, India, Corea y Venezuela.

b. Se refiere al número total de pacientes aleatorizados a cualquiera de los grupos de intervención que recibió al menos una dosis, incluyendo los brazos de aquellos esquemas que no son de interés para el presente estudio.

c. Promedio de la medición basal en el puntaje de severidad reportado en el. Inventario Breve del Dolor (BPI, por sus siglas en idioma inglés). Se trata de una escala de 11 categorías (0 a 10) donde 0 representa "ningún dolor" y un valor de 10 equivale al "máximo dolor posible".

una de las intervenciones con respecto a sus propios grupos de placebo. Estos datos aparecen en el cuadro 2. Las probabilidades de alcanzar respuesta satisfactoria o de abandonar prematuramente la terapia con duloxetina o pregabalina fueron determinadas como el producto de la probabilidad correspondiente en el comparador común (placebo) por el valor del RR según el tipo de probabilidad que se desee calcular según tratamiento de interés. Por ejemplo, al multiplicar 34.7% por 1.39 se obtuvo la probabilidad de respuesta satisfactoria para PGB300 mg.

Análisis de sensibilidad

Para evaluar la robustez de los resultados alcanzados en el caso base se desarrolló un exhaustivo proceso de análisis de sensibilidad. En primera instancia se generó un análisis de sensibilidad determinístico de tipo univariado. Después, mediante una simulación de Monte Carlo de segundo orden con militeraciones, se generó un análisis de sensibilidad probabilístico. En el cuadro 3 se pueden observar los valores utilizados en el caso base para cada parámetro, su rango de variación

Cuadro 2. Razones de riesgo (RR) de alcanzar respuesta satisfactoria y de abandono prematuro con cada intervención.

Cuadro 3. Parámetros del modelo en el caso base (rango) y distribución de probabilidad.

Parámetro	Valor en caso base	Rango	Distribución	Fuente
<i>Probabilidad de alcanzar respuesta satisfactoria con placebo</i>	34.7%	29.0% - 40.8%	Beta	[59, 60]
<i>RR de alcanzar respuesta satisfactoria con:</i>				
DUL 60 mg vs Placebo	1.52	1.24 - 1.85	Lognormal	[59, 60]
PGB 300 mg vs Placebo	1.39	1.17 - 1.64	Lognormal	[61-63]
PGB 450 mg vs Placebo	1.50	1.27 - 1.76	Lognormal	[61-63]
<i>Probabilidad de abandono prematuro con placebo</i>	23.9%	18.9% - 29.5%	Beta	[59, 60]
<i>RR de abandono prematuro con:</i>				
DUL 60 mg vs Placebo	1.02	0.75 -1.37	Lognormal	[59, 60]
PGB 300 mg vs Placebo	1.14	0.91 -1.43	Lognormal	[61-63]
PGB 450 mg vs Placebo	1.23	0.99 -1.53	Lognormal	[61-63]
<i>Costo de adquisición en el sistema público de salud en México (\$):</i>				
Envase, 14 tabletas DUL 60 mg	308.27	VCB ± 10%	Uniforme	[52]
Envase, 28 tabletas PGB 75 mg	322.75	VCB ± 10%	Uniforme	[52]
Envase, 28 tabletas PGB 150 mg	322.75	VCB ± 10%	Uniforme	[52]
<i>Precio en el sistema privado de salud en México (\$):</i>				
Envase, 14 tabletas DUL 60 mg	747.19	VCB ±20%	Uniforme	[54]
Envase, 28 tabletas PGB 75 mg	838.00	VCB ±20%	Uniforme	[54]
Envase, 28 tabletas PGB 150 mg	820.34	VCB ±20%	Uniforme	[54]
<i>Frecuencia trimestral de consultas médicas según tipo de respuesta:</i>				
Respondedores	2.66	2.43 - 2.90	Gamma	[55]
No respondedores	3.94	2.90 - 4.98	Gamma	[55]
<i>Costo por consulta médica (\$):</i>				
Sistema público	702	482 - 922	Uniforme	[56]
Sistema privado	737	506 - 968	Uniforme	Cálculo ^a

RR: riesgo relativo; DUL: duloxetina; PGB: pregabalina; VCB: valor del caso base. a. Valor calculado al aplicar un factor multiplicador de 1.05 al costo en el sector público (ver texto).

Cuadro 4. Análisis de costo-efectividad de duloxetina y pregabalina en el tratamiento farmacológico de fibromialgia en México (datos por cada mil pacientes).

Análisis desde la perspectiva del sistema público de salud en México					
Intervención	Costo	Costo Δ	Efectividad	Efectividad Δ	RCEI
DUL 60 mg / día	4,051,461	Referencia	527	Referencia	Referencia
PGB 300 mg / día	4,144,559	93,098	482	-45	Dominado
PGB 450 mg / día	5,877,217	1,825,756	521	-6	Dominado

Análisis desde la perspectiva del sistema privado de salud en México					
Intervención	Costo	Costo Δ	Efectividad	Efectividad Δ	RCEI
DUL 60 mg / día	6,670,962	Referencia	527	Referencia	Referencia
PGB 300 mg / día	7,054,572	383,610	482	-45	Dominado
PGB 450 mg / día	11,607,589	4,936,627	521	-6	Dominado

DUL: duloxetina; PGB: pregabalina; Δ denota incremental; RCEI: razón de costo-efectividad incremental. La medida de efectividad corresponde a la obtención de respuesta satisfactoria, definida como un alivio del dolor $\geq 30\%$ a los tres meses de tratamiento con respecto al nivel de la medición basal.

y distribución de probabilidad asignada. La elección de las distribuciones de probabilidad se efectuó conforme las recomendaciones de Briggs, et al ^{65,66}.

RESULTADOS

Caso base

El cuadro 4 muestra la comparación de costos y efectividad para cada una de las alternativas evaluadas; así como, valores incrementales con respecto al tratamiento de referencia (el menor costo). Como se puede observar, en la parte superior aparecen los resultados para la perspectiva pública y en la parte inferior se encuentran los resultados para la perspectiva privada. En ambos casos, el tratamiento con DUL60 mg resultó menos costoso que administrar PGB300 mg o PGB450 mg. El ahorro promedio por paciente al emplear DUL60 mg fueron 93.10 y \$ 1,825.76 (perspectiva pública) y 383.61 y \$ 4,936.63 (perspectiva privada) con respecto al uso de PGB300 mg y PGB450 mg, respectivamente. Por cada mil pacientes tratados con DUL60 mg en lugar de con PGB300 mg habría una ganancia de 45 personas con respuesta satisfactoria (i.e., con reducción $\geq 30\%$ en el nivel de dolor a los tres meses con respecto al nivel basal). Al comparar DUL60 mg y PGB450 mg, el número de personas con respuesta satisfactoria es similar (527 vs 521 por cada mil pacientes, respectivamente),

aunque con una ligera ventaja a favor de DUL60 mg. Por lo tanto, DUL60 mg resultó una estrategia en salud dominante (i.e., menos costosa y más efectiva) que la administración de PGB300 mg y PGB450 mg para el tratamiento de FM en México.

Análisis de sensibilidad determinístico

Tras evaluar una serie de análisis de sensibilidad univariados, los cinco parámetros que generaron mayor incertidumbre sobre los resultados de la perspectiva del sistema público de salud en México fueron: (i) el costo por consulta médica; (ii) el número de consultas médicas trimestrales en los pacientes que no responden; (iii) el costo por un envase con 14 tabletas de duloxetina 60 mg; (iv) el RR de alcanzar respuesta satisfactoria con duloxetina 60 mg; y, (v) el número de consultas médicas trimestrales en los pacientes que respondieron. A su vez, en el análisis efectuado desde la perspectiva del sistema privado de salud en México, los cinco parámetros que generaron mayor incertidumbre sobre los resultados fueron: (i) el costo por consulta médica; (ii) el costo por un envase con 14 tabletas de duloxetina 60 mg; (iii) el número de consultas médicas trimestrales en los pacientes que no responden; (iv) costo por un envase con 28 tabletas de pregabalina 150 mg; y, (v) RR de abandonar la terapia con duloxetina 60 mg.

Análisis de sensibilidad probabilístico

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico basado en mil simulaciones de Monte Carlo de segundo orden para el sistema público y otras mil simulaciones para el sistema privado de salud en México indican que la probabilidad de que DUL60 mg sea una alternativa costo ahorradora frente a PGB300 mg y PGB450 mg es de 69 % (tanto en el sistema público como en el sistema privado).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó el uso de terapia farmacológica para el manejo de FM desde dos perspectivas: del sistema público y privado de salud en México. En un contexto de escasez de recursos médicos es importante identificar estrategias de tratamiento más favorables para las instituciones públicas de salud y la sociedad en general. Duloxetina y pregabalina son los únicos medicamentos autorizados por la instancia correspondiente para el manejo de FM en México⁴².

Los resultados obtenidos en la presente investigación sugieren que DUL60 mg constituye una intervención en salud dominante, desde ambas perspectivas. Los ahorros netos obtenidos por emplear DUL60 mg en lugar de PGB300 mg en un grupo de mil pacientes del sistema público de salud en México con diagnóstico de FM superaron los 93 mil pesos. Si el análisis adopta la perspectiva del sistema privado de atención médica, entonces los ahorros son de \$ 383,610.00 pesos. Esta última cifra indica que el uso de DUL60 mg en lugar de PGB300 mg permite ahorrar un 5.4% de los costos farmacológicos y de consultas médicas para el manejo de FM en el sector privado de salud. Estos ahorros son producto de un menor costo de adquisición y de una mayor efectividad para lograr que los pacientes alcancen una respuesta satisfactoria en cuanto al alivio del dolor. La proporción de pacientes con alivio del dolor en magnitud $\geq 30\%$ a los tres meses de tratamiento con respecto a la medición basal es más alta con DUL60 mg (52.7%) que con PGB300 mg (48.2%). De acuerdo con la evidencia actualmente disponible, obtener una disminución de al menos 30% en el nivel de alivio del dolor representa un desenlace clínicamente significativo⁶⁶.

Si DUL60mg se compara contra una dosis más elevada de pregabalina (PGB450 mg), la efectividad es prácticamente la misma (52.7 vs 52.1%), pero los costos asociados con PGB450 superan por mucho los de DUL60 mg. Así, desde la perspectiva del sistema público de salud en México, el gasto adicional de administrar PGB450 mg en lugar de DUL60 mg es de 1.8 millones de pesos por cada mil pacientes. Cuando la

perspectiva del análisis es la del sistema privado de salud en México, el gasto extra de PGB450 mg en comparación de DUL60 mg es de 4.9 millones de pesos por cada mil pacientes. Las cifras anteriores representan aumentos de 31.1% y 42.5% respectivamente.

Dentro de las fortalezas del presente estudio se destaca el hecho de haber efectuado una comparación indirecta ajustada siguiendo los métodos establecidos en la literatura⁶⁴. Otros autores de artículos relacionados han desarrollado comparaciones indirectas para ajustar las tasas de eventos incorporadas en sus modelos de decisión³⁸ Arreola-Ornelas, *et al*⁴¹ no mencionan haber utilizado alguna metodología de ajuste en sus estimaciones, lo que podría conducir a sesgos en sus cálculos.

Nuestros resultados son consistentes con otras estimaciones publicadas en la literatura. Por ejemplo, Beard, *et al*³⁸ reportan que la probabilidad de alcanzar un alivio $\geq 30\%$ en el nivel de dolor es más alta con DUL60 mg (56.8%) que con PGB300mg (47.1%) o PGB450 mg (53.7%). En dicho estudio, el costo diario de DUL60 mg es también más bajo que las opciones de pregabalina (dosis diaria de 300 ó 450 mg)³⁸. Choy, *et al*³⁶ publicaron recién una revisión sistemática y comparación mixta de tratamientos para el manejo farmacológico de FM. De acuerdo con los resultados de dicha publicación, DUL60 mg resulta más efectiva que PGB300 mg y PGB450 mg, la ventaja ocurre tanto para mediciones categóricas (proporción de pacientes con alivio del dolor $\geq 30\%$ con respecto al nivel basal) como en variables continuas (reducción absoluta en el puntaje de nivel de dolor)³⁶. Los estudios farmacoeco-nómicos desarrollados por Choy, *et al*³⁹ en 2010 y por Lloyd, *et al*⁴⁰ en 2012 no son directamente comparables con la presente investigación, puesto que en ambos casos, los autores seleccionaron un subgrupo de pacientes con FM severa de los ensayos clínicos de pregabalina para efectuar comparaciones indirectas en lugar de utilizar datos de todos los pacientes. Tampoco resultan comparables los resultados del presente estudio con los publicados por Arreola-Ornelas, *et al*⁴¹ debido a que se analizan distintas medidas de efectividad. Sin embargo, como se mencionó con anterioridad, un análisis más completo y detallado que el de Arreola-Ornelas, *et al*⁴¹ sugiere que DUL60 mg es más efectivo que prega-balina³⁶.

Otra de las fortalezas del presente estudio radica en haber empleado fuentes oficiales para determinar costos de adquisición y de las consultas médicas para el sistema público de salud en México^{52,56}. Para el sector privado, los precios de los productos se obtuvieron de una fuente de información reconocida (portal de Farmacias Especializadas)⁵⁴.

El estudio también cuenta con ciertas limitaciones que vale la pena describir. La primera de ellas

consiste en el hecho de que en la actualidad no se disponen de ensayos clínicos que comparen directamente a duloxetina contra pregabalina. Si bien es cierto que haber aplicado una metodología de comparación indirecta es apropiado, esa necesidad surge precisamente de la ausencia de evidencia directa. Es conveniente señalar que los resultados de la comparación indirecta del presente estudio y del de Beard, *et al*³⁸, resultan consistentes con los obtenidos al aplicar técnicas de análisis más complejas y completas como lo son las comparaciones mixtas de tratamientos³⁶. En ese sentido, la evidencia sugiere que la efectividad de DUL60 mg es ligeramente superior a la de PGB300 mg y similar a la de PGB450 mg. Otra de las ventajas de DUL60 mg es su administración en una sola toma diaria, en contraste con pregabalina, que debe ser administrado dos veces por día, lo cual resulta menos conveniente. Además de la comodidad para el paciente en lo que se refiere al número de tomas diarias, los ensayos clínicos sugieren que la tasa de abandono es más baja con DUL60 mg que con PGB300 mg y PGB450 mg⁵⁹⁻⁶³.

Una segunda limitación consiste en que no existe certeza sobre el costo promedio de una consulta médica en el sistema privado de salud en México. Ante la enorme variabilidad, el parámetro empleado procede de un supuesto. Dado que los precios de DUL60 mg son más bajos que el costo diario para un esquema de PGB300 mg o PGB450 mg, que además DUL60 mg resultó más efectiva, el costo asociado con las consultas médicas tiene menor relevancia en la decisión farmacoeconómica.

Otra de las limitaciones es el horizonte temporal, el cual se restringió a la duración aproximada de la fase de análisis doble-ciego y controlada con placebo de los ensayos clínicos *pivotal*es. Haber decidido ampliar el horizonte temporal hubiese implicado definir ciertas secuencias de tratamiento, situación que resulta complicada, dada las múltiples combinaciones que se pueden lograr con los distintos medicamentos disponibles y sus diferentes dosis²⁸. Por otra parte, los autores que han optado por aplicar secuencias de tratamiento han tenido que asumir, necesariamente, que la eficacia y seguridad de los agentes terapéuticos se mantiene inalterada, sin importar en qué lugar de la secuencia se ubiquen, supuesto que es debatible³⁸. Asumir que los pacientes fracasan o abandonen una terapia no reciben tratamiento farmacológico adicional también resulta cuestionable^{39,40}.

CONCLUSIÓN

A manera de conclusión, los resultados del presente

estudio sugieren que la administración de duloxetina, a dosis de 60 mg administrados una vez al día, constituye una intervención en salud dominante (i.e., menos costosa y más efectiva) que el empleo de pregabalina (ya sea en dosis diarias de 300 ó 450 mg). Los ahorros son producto de menor costo de adquisición y de mayor capacidad para lograr que los pacientes alcancen niveles satisfactorios de alivio del dolor. Un mejor control del dolor permitirá a los pacientes dormir más tranquilos y desempeñarse de manera favorable en sus actividades cotidianas, mejorando; así su funcionalidad y calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Quintner J. Fibromyalgia: the Copenhagen declaration. *Lancet* 1992;340(8827):1103.
2. Rivera J, Alegre C, Ballina FJ, Carbonell J, Carmona L, Castel B, *et al*. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin* 2006; 2 s1:55-66.
3. Neumann L, Buskila D. Epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7:362-68.
4. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos- Vargas R, *et al*. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*2011;86:3-8.
5. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):19-28.
6. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol* 1999;26(7):1570-6.
7. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, *et al*. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39(6):448-53.
8. Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B; EPISER Study Group. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(4):519-26.
9. Bannwarth B, Blotman F, Roué-Le Lay K, Caubère JP, André E, Taieb C. Fibromyalgia syndrome in the general population of France: a prevalence study. *Joint Bone Spine* 2009;76(2):184-7.
10. Perrot S, Vicaute E, Servant D, Ravaut P. Prevalence of fibromyalgia in France: a multi-step study research combining national screening and clinical confirmation: The DEFI study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia). *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:224.
11. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W, Marche Pain Prevalence. Investigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(6):819-28.
12. Mäkelä M, Heliövaara M. Prevalence of primary fibromyalgia in the Finnish population. *BMJ* 1991;303(6796):216-9.
13. Prescott E, Kjoller M, Jacobsen S, Bülow PM, Danneskiold-Samsøe B, Kamper-Jørgensen F. Fibromyalgia in the adult danish population: I. A prevalence study. *Scand J Rheumatol* 1993;22(5):233-7.
14. Ablin JN, Oren A, Cohen S, Aloush V, Buskila D, Elkayam O, *et*

- al. Prevalence of fibromyalgia in the Israeli population: a population-based study to estimate the prevalence of fibromyalgia in the Israeli population using the London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire (LFESSQ). *Clin Exp Rheumatol*. En prensa.
15. Lachaine J, Beauchemin C, Landry PA. Clinical and economic characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin JPain* 2010;26(4):284-90.
16. Berger A, Dukes E, Martin S, Edelsberg J, Oster G. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract* 2007;61(9):1498-508.
17. Silverman S, Dukes EM, Johnston SS, Brandenburg NA, Sadosky A, Huse DM. The economic burden of fibromyalgia: comparative analysis with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 2009;25(4):829-40.
18. Annemans L, Le Lay K, Taieb C. Societal and patient burden of fibromyalgia syndrome. *Pharmacoeconomics* 2009;27(7):547-59.
19. Winkelmann A, Perrot S, Schaefer C, Ryan K, Chandran A, Sadosky A, et al. Impact of fibromyalgia severity on health economic costs: results from a European cross-sectional study. *Appl Health Econ Health Policy* 2011;9(2):125-36.
20. Rivera J, Rejas J, Esteve-Vives J, Vallejo MA; Grupo ICAF. Resource utilisation and health care costs in patients diagnosed with fibromyalgia in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(5 Suppl 56):S39-45.
21. Chandran A, Schaefer C, Ryan K, Baik R, McNett M, Zlateva G. The comparative economic burden of mild, moderate, and severe fibromyalgia: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey of working-age U.S. adults. *J Manag Care Pharm* 2012;18(6):415-26.
22. Perrot S, Schaefer C, Knight T, Hufstader M, Chandran AB, Zlateva G. Societal and individual burden of illness among fibromyalgia patients in France: association between disease severity and OMERACT core domains. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:22.
23. Henriksson C, Gundmark I, Bengtsson A, Ek AC. Living with Fibromyalgia. *Clin J Pain* 1992;8:138-44.
24. McCain GA, Cameron R, Kennedy JC. The problem of long-term disability payments and litigation in primary fibromyalgia: The Canadian perspective. In: Proceedings of the first international conference on fibromyalgia. London, Ontario, Canada, september 16-17, 1988. The 3rd Edward Dunlop symposium.
25. Felson DT, Goldenberg DL. The natural history of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986;29(12):1522-6.
26. Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Girolimetti R, Atzeni F, Gasparini S, Grassi W. Health-related quality of life in fibromyalgia patients: a comparison with rheumatoid arthritis patients and the general population using the SF-36 health survey. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(5 Suppl 56):S67-74.
27. Consoli G, Marazziti D, Ciapparelli A, Bazzichi L, Massimetti G, Giacomelli C, et al. The impact of mood, anxiety, and sleep disorders on fibromyalgia. *Compr Psychiatry* 2012;53(7):962-7.
28. Wagner JS, Dibonaventura MD, Chandran AB, Cappelleri JC. The association of sleep difficulties with health-related quality of life among patients with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13(1):199.
29. Hoffman DL, Dukes EM. The health status burden of people with fibromyalgia: a review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12. *Int J Clin Pract* 2008;62(1):115-26.
30. Diagnóstico y tratamiento de fibromialgia en el adulto. México, Secretaría de Salud. 2009.
31. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome-a systematic review. *Eur J Pain* 2010;14(1):5-10.
32. de Miquel CA, Campayo JG, Flórez MT, Argüelles JM, Tarrio EB, Montoya MG, et al. Interdisciplinary consensus document for the treatment of fibromyalgia. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(2):108-20.
33. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome. Disponible en http://www.canadianpainsociety.ca/pdf/Fibromyalgia_Guidelines_2012.pdf
34. Traynor LM, Thiessen CN, Traynor AP. Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68(14):1307-19.
35. Jahan F, Nanji K, Qidwai W, Qasim R. Fibromyalgia syndrome: an overview of pathophysiology, diagnosis and management. *Ornan Med J* 2012;27(3):192-5.
36. Choy E, Marshall D, Gabriel ZL, Mitchell SA, Gylee E, Dakin HA. A systematic review and mixed treatment comparison of the efficacy of pharmacological treatments for fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41(3):335-45.
37. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Ukeyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2012;26(4):297-307.
38. Beard SM, Roskell N, Le TK, Zhao Y, Coleman A, Ang D, et al. Cost effectiveness of duloxetine in the treatment of fibromyalgia in the United States. *J Med Econ* 2011;14(4):463-76.
39. Choy E, Richards S, Bowrin K, Watson P, Lloyd A, Sadosky A, et al. Cost effectiveness of pregabalin in the treatment of fibromyalgia from a UK perspective. *Curr Med Res Opin* 2010;26(4):965-75.
40. Lloyd A, Boomershine CS, Choy EH, Chandran A, Zlateva G. The cost-effectiveness of pregabalin in the treatment of fibromyalgia: US perspective. *J Med Econ* 2012;15(3):481-92.
41. Arreola Ornelas H, Rosado Buzzo A, García L, Dorantes Aguilar J, Contreras Hernández I, Mould Quevedo JF. Cost-effectiveness analysis of pharmacologic treatment of fibromyalgia in Mexico. *Reumatol Clin* 2012;8(3):120-7.
42. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM Thompson 2012. Disponible en http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6
43. Skljarevski V, Zhang S, Iyengar S, D'Souza D, Alaka K, Chappell A, et al. Efficacy of Duloxetine in Patients with Chronic Pain Conditions. *Curr Drug Ther* 2011;6(4):296-303.
44. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Taylor R Jr, Rodríguez G, Nalamachu S, Langley P. A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Pain Pract*. En prensa.
45. Wright CL, Mist SD, Ross RL, Jones KD. Duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6(5):745-56.
46. Mease PJ, Russell IJ, Kajdasz DK, Wiltse CG, Detke MJ, Wohlreich MM, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of duloxetine in the treatment of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39(6):454-64.
47. Tzellos TG, Toulis KA, Goulis DG, Papazisis G, Zampeli VA, Vakfari A, et al. Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: a systematic review and a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2010;35(6):639-56.
48. Smith MT, Moore BJ. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(10):1527-33.
49. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Métodos para la evaluación económica de los programas de atención de la salud*. Madrid: Editorial Díaz de Santos S.A. 1991:109-55.
50. Consejo de Salubridad General. *Guía para la conducción de*

- estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México. México, DF, Agosto 2008. Disponible en http://www.csg.salud.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/GUxA_EVAL_ECON2_5082008_2_ech.pdf
51. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. *Pharmacoeconomic guidelines around the world*. Disponible en <http://www.ispor.org/peguidelines/index.asp>
 52. Portal de compras del Instituto Mexicano del Seguro Social. Disponible en <http://compras.imss.gob.mx/>
 53. Consejo de Salubridad General. *Cuadro básico y catálogo de medicamentos del Sector Salud, edición 2011*. México, D.F. Disponible en http://www.csg.salud.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/medicamentos/EDICION_2011_MEDICAMENTOS_-_link.pdf
 54. Portal de Farmacias Especializadas. Disponible en <http://farmaciaespecializada.com/>
 55. Schaefer C, Chandran A, Hufstader M, Baik R, McNett M, Goldenberg D, et al. The comparative burden of mild, moderate and severe fibromyalgia: results from a cross-sectional survey in the United States. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:71.
 56. Instituto Mexicano del Seguro Social. Costos unitarios por nivel de atención médica para el año 2012. Diario Oficial de la Federación, Miércoles 9 de mayo de 2012.
 57. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004;50(9):2974-84.
 58. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1264-73.
 59. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119(1-3):5-15.
 60. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008;136(3):432-44.
 61. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP Jr, Martin SA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2008;35(3):502-14.
 62. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP Jr, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain* 2008;9(9):792-805.
 63. Pauer L, Winkelmann A, Arsenault P, Jespersen A, Whelan L, Atkinson G, et al; A0081100 Investigators. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin monotherapy in treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011;38(12):2643-52.
 64. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.
 65. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Modelling Methods for Health Economic Evaluation*. New York: Oxford University Press, 2006:77-120.
 66. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94(2):149-58.