



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 32/11/2010 dnia 10 maja 2010 r. w sprawie zasadności
zakwalifikowania leku duloksetyna (Cymbalta®) w leczeniu bólu
w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych,
jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie leku duloksetyna (Cymbalta®) w leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych.

Uzasadnienie stanowiska

Brak jest bezpośredniego porównania z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych, jak również brak wiarygodnych analiz efektywności kosztowej stosowania duloksetyny w tym wskazaniu. Wobec istnienia alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu oraz bardzo wysokim potencjalnym obciążeniem budżetu NFZ w przypadku refundacji, Rada nie uznała za zasadne zakwalifikowanie duloksetyny we wnioskowanym wskazaniu jako świadczenia gwarantowanego.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8152-14/JM/10) z dn. 29 marca 2010r.

Problem zdrowotny

Neuropatia cukrzycowa jest jednym z najczęściej występujących powikłań cukrzycy. Wykazuje charakter wielobjawowy, manifestujący się zaburzeniami czynnościowymi i zmianami strukturalnymi narządów objętych procesem chorobowym. Neuropatia obejmuje swym zasięgiem nieprawidłowości bliższych i dalszych odcinków obwodowych nerwów czuciowych i ruchowych, dotyka również autonomicznego układu nerwowego. Podstawowym problemem klinicznym u chorych z zaawansowaną polineuropatią jest ból oraz wynikające z niego szerokie spektrum dolegliwości pacjenta.¹

Obecna standardowa terapia

Leczenie bólu w neuropatii cukrzycowej jest wielostopniowe. W ramach skojarzonej farmakoterapii objawowej, w leczeniu pierwszego rzutu, stosuje się kolejno trójpierścieniowe



leki przeciwdepresyjne lub inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (np. wenlafaksyna), a następnie gabapentynę i pregabalinę. Należy stosować jeden z leków pierwszej linii, a jeśli efekt nie będzie zadowalający należy dołączyć lek z grupy trzeciej.²

Proponowana terapia

Duloksetyna jest inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA). Słabo hamuje zwrotny wychwyt dopaminy, nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych, dopaminergicznych, cholinergicznych i adrenergicznych. Zależnie od dawki powoduje zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia serotoniny i noradrenaliny w różnych obszarach mózgu u zwierząt.³

Duloksetyna jest zarejestrowana w leczeniu epizodów dużej depresji, bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych oraz zaburzeń lękowych uogólnionych. Przedstawiony wniosek dotyczył jedynie leczenia bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych.^{3,4}

We wnioskowanym wskazaniu, duloksetynę stosuje się w dawce 60 mg raz na dobę, w uzasadnionych wypadkach aż do maksymalnej dawki 120 mg na dobę, podawanej w równych dawkach podzielonych.³

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej obejmowała metaanalizę badań RCT dotyczącą porównania skuteczności duloksetyny do placebo oraz porównanie pośrednie duloksety do pregabaliny lub gabapentyny poprzez wspólny komparator – placebo. Nie przedstawiono badań porównujących bezpośrednio duloksetynę do aktywnego komparatora we wskazaniu leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych. Ponadto, niektóre badania nad duloksetyną miały ograniczoną wiarygodność ze względu na >20% odsetek pacjentów wycofanych z badania. Efektywność terapii mierzono za pomocą standardowych skal oceny bólu (m.in. 24h APS, skala numeryczna Likerta) oraz generycznych kwestionariuszy pomiaru jakości życia i użyteczności (SF-36, EQ-5D).

W porównaniu do placebo, duloksetyna w dawce standardowej okazała się skuteczniejsza w zakresie zniesienia bólu o 50% - RB 1,7 (95% CI 1,39-2,1) oraz o 30% - RB 1,53 (95% CI 1,27-1,83), a także w zakresie zmniejszenia nasilenia bólu mierzonego za pomocą każdej z wykorzystanych skal. Duloksetyna w dawce 2x60mg była nieco skuteczniejsza niż w dawce 60mg.⁴

Pacjenci leczeni duloksetyną zanotowali statystycznie istotną poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem SF-36 oraz użyteczności mierzonej kwestionariuszem EQ-5D.⁴

Porównanie pośrednie wskazywało na brak różnic pomiędzy duloksetyną, pregabaliną lub gabapentyną w zakresie szansy na wycofanie się z badania z powodu braku skuteczności.⁴

Bezpieczeństwo stosowania

Charakterystyka Produktu Leczniczego podaje, że stosowanie duloksetyny związane jest z bardzo częstym lub częstym występowaniem zaburzeń neurologicznych (ból i zawroty głowy, senność, drżenia i parestezje) oraz dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności, suchość w jamie ustnej, dyspepsja, zaburzenia motoryki jelit).³

Ryzyko wycofania się pacjenta z badania w grupie duloksetyny było zależne od dawki leku i wynosiło RR 2,13 (95% CI 1,23-3,69) dla dawki 60mg i RR 3,27 (95% CI 1,94-5,49) dla dawki

