



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 7/2011 z dnia 31 stycznia 2011r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania jako świadczenia
gwarantowanego leku Thiogamma 600® (*acidum lipoicum*)
w leczeniu zaburzeń czucia związanych
z polineuropatią cukrzycową**

Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Thiogamma 600 (*acidum lipoicum*) w leczeniu zaburzeń czucia związanych z polineuropatią cukrzycową.

Uzasadnienie stanowiska

Dowody na skuteczność ocenianej technologii medycznej są niskiej jakości i niespójne, czego wyrazem jest fakt, że nie jest ona wymieniana w światowych rekomendacjach klinicznych dotyczących leczenia neuropatii cukrzycowej (np. American Diabetes Association, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, National Institute for Health and Clinical Excellence, Canadian Diabetes Association, American Association of Clinical Endocrinologist) albo wymieniana jest jako suplement diety i zalecana na poziomie rekomendacji E – opinie eksperckie, doświadczenia kliniczne. Nie jest znana spójna teoria wyjaśniająca fizjologiczne podstawy działania leku.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Thiogamma 600® (*acidum lipoicum*) w leczeniu zaburzeń czucia związanych z polineuropatią cukrzycową. Ocena raportu ws. oceny leku. Warszawa, styczeń 2011” nr AOTM-OT-0437.

Problem zdrowotny

Neuropatia cukrzycowa jest powikłaniem cukrzycy polegającym na uszkodzeniu nerwów centralnych i obwodowych. Powikłanie to występuje częściej w przypadku długo trwającej, źle kontrolowanej cukrzycy współistniejącej m.in. z: nadciśnieniem tętniczym, angiopatią, hipercholesterolemią, działaniem czynników toksycznych (alkohol, nikotynizm) i genetycznych.¹

Neuropatia cukrzycowa może przebiegać w postaci:

- neuropatii obwodowej (najczęstsza postać, dominuje ból lub utrata czucia w obrębie palców, stóp, nóg, dłoni i ramion),



- neuropatii autonomicznej (dysfunkcja układów pokarmowego, moczowo-płciowego, oddechowego, sercowo-naczyniowego wraz z zaburzeniami odruchów źrenicznych oraz zaburzeniami funkcjonowania gruczołów potowych, a także występowanie groźnego dla życia zespołu nieświadomego zagrożenia hipoglikemią oraz dodatkowo zaburzenia mechanizmu uwalniania glukagonu wskutek uszkodzenia nerwu błędnego),
- neuropatii ogniskowej (nagłe osłabienie nerwu lub grupy nerwów, prowadzące do osłabienia mięśni i bólu)
- oraz neuropatii proksymalnej (ból w udach, biodrach oraz pośladkach oraz osłabienie nóg).^{1, 2}

Obecna standardowa terapia

Podstawą leczenia przyczynowego neuropatii cukrzycowej jest uzyskanie jak najlepszej kontroli metabolicznej cukrzycy, przy zwróceniu szczególnej uwagi na unikanie hipoglikemii oraz kontrolę ciśnienia tętniczego, gospodarki lipidowej, zaprzestanie palenia tytoniu i picia alkoholu.³

W leczeniu objawowym somatycznej neuropatii cukrzycowej stosuje się standardowe leki przeciwbólowe (paracetamol, pyralginę, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tramadol, kodeinę), leki stosowane w bólu neuropatycznym (m.in. amitryptylinę, paroksetynę, gabapentynę, pregabalinę, karbamazepinę, lamotryginę) oraz inne strategie terapeutyczne (leki działające miejscowo, fizykoterapię, akupunkturę).³

Leczenie objawowe autonomicznej neuropatii cukrzycowej jest zależne od układu, którego dotyczą dolegliwości, i obejmuje m.in. kontrolę rytmu serca (betaadrenolityki), kontrolę gastroparezy i czynności jelit (dieta, prokinetyki), unikanie zalegania moczu (masaż, cholinolityki), poprawę funkcji seksualnych (sildenafil).³

Proponowana terapia

Kwas α -liponowy jest endogennym koenzymem, biorącym udział w procesach dekarboksylacji oksydacyjnej α -ketokwasów, np. kwasu pirogronowego. W skojarzeniu z witaminami z grupy B wpływa na metabolizm w komórkach nerwowych. U chorych na cukrzycę redukuje powstawanie glukozy we krwi oraz zwiększa stężenie glikogenu w wątrobie. Jest przeciwutleniaczem, zwiększa stężenie glutationu - fizjologicznego przeciwutleniająca.⁴

Kwas α -liponowy zarejestrowany jest we wskazaniu leczenie zaburzeń czucia związanych z polineuropatią cukrzycową. Oceniany wniosek jest zbieżny ze wskazaniem rejestracyjnym.^{4, 5}

Kwas α -liponowy stosuje się w postaci tabletki á 600 mg raz na dobę.⁴

Efektywność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej, w postaci przeglądu systematycznego, obejmowała 2 badania RCT porównujące kwas α -liponowy w dawce 600 mg do placebo. Brak danych na temat wpływu ocenianej interwencji na twarde punkty końcowe związane z powikłaniami cukrzycy.

W badaniu SYDNEY II, trwającym 5 tygodni, obejmującym 88 pacjentów, obserwowano wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie stosującej kwas α -liponowy niż placebo, definiowane jako co najmniej 50% zmniejszenie objawów neuropatycznych mierzonych w skali TSS – RB (korzyść względna) 2,43 (95% CI: 1,44-4,33) NNT 3.⁵

W badaniu ALLADIN II, trwającym 24 miesiące, ale obejmującym jedynie subpopulację 47 pacjentów, oceniano zmiany stężenia hemoglobiny glikowanej, zmiany szybkości przewodzenia czuciowego w nerwach łydki, zmiany amplitudy potencjałów czynnościowych nerwu czuciowego łydki, szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych nerwu piszczelowego oraz szybkości dystalnej latencji ruchowej nerwu piszczelowego, nie wykazując klinicznie istotnych różnic pomiędzy terapiami.⁵

Doniesienia wtórne wskazują na sprzeczne wyniki dotyczące przewagi kwasu α -liponowego stosowanego doustnie nad placebo w zakresie redukcji objawów neuropatologicznych, mierzonych za pomocą skali TSS.^{6,7}

Bezpieczeństwo stosowania

Charakterystyka Produktu Leczniczego Thiogamma 600® podaje, że stosowanie kwasu α -liponowego wiąże się z bardzo rzadkim występowaniem działań niepożądanych, przede wszystkim ze strony przewodu pokarmowego, objawów alergicznych oraz przypominających hipoglikemię.⁴

Na podstawie badań RCT, kwas α -liponowy charakteryzuje się podobnym profilem bezpieczeństwa do placebo.⁵

W badaniach obserwacyjnych wskazywano głównie na działania niepożądane ze strony układu pokarmowego oraz reakcje alergiczne.⁵

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w postaci analizy kosztów-użyteczności stosowania kwasu α -liponowego w terapii polineuropatii cukrzycowej. Analizę przeprowadzono w horyzoncie 6 miesięcy, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Stosowanie kwasu α -liponowego wiązało się z ICUR ok. 520 złotych/QALY. Analiza wrażliwości wykazała duży wpływ kosztu preparatu Thiogamma 600® na ostateczny wynik analizy ekonomicznej.⁵

Analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie leku Thiogamma 600® na zasadach zaproponowanych przez Producenta zmniejszyłoby wydatki płatnika publicznego odpowiednio o ok. 0,3; 3,8 i 5,8 mln złotych w trzech kolejnych latach refundacji. Ponownie, duży wpływ na wynik analizy miały koszty terapii kwasem α -liponowym.⁵

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna zajęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. Chudzik W, Kaczorowska B, Przybyła M, i in., „Neuropatia cukrzycowa”, Pol. Merk. Lek., 2007, XXII, 127, 66.
2. National Diabetes Information Clearinghouse „Diabetic Neuropathies: The Nerve Damage of Diabetes” www.diabetes.niddk.nih.gov.
3. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego; Diabetologia Praktyczna, 2010, 11 (supl. A), A28-A30.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Thiogamma 600®
5. Materiały dostarczone przez Producenta
6. Mijnhout GS, Alkhalaf A, Kleefstra N, Biló HJ. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? Neth J Med. 2010 Apr;68(4):158-62.
7. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. Diab Med. 2004;21:114-21.