

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – ÁCIDO LIPOICO

Medicamento	Titular de AIM
Embalagem de 5 ampolas contendo 24 ml de solução injectável doseada a 600 mg/24 ml – 5436381	
Thioctacid 600	Sidefarma - Sociedade Industrial de Expansão Farmacêutica, S.A.
Embalagem de 10 ampolas contendo 24 ml de solução injectável doseada a 600 mg/24 ml – 5436480	
Embalagem de 20 ampolas contendo 24 ml de solução injectável doseada a 600 mg/24 ml – 5436589	

Data de indeferimento da autorização de utilização – 21-10-2009

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Tratamento sintomático da polineuropatia diabética periférica.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Os estudos analisados têm quase todos fragilidades metodológicas. O placebo evidenciou nos estudos uma eficácia significativa. O ensaio clínico ALADIN III, que nos parece o mais robusto e que foi o de maior horizonte temporal, não evidenciou diferença relevante em relação ao placebo. Assim, consideramos que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

A hiperglicémia desencadeada por diabetes mellitus conduz à acumulação de glucose na matriz das proteínas dos vasos sanguíneos e à formação de produtos finais avançados de

glicosilação. Este processo conduz à redução do fluxo sanguíneo endoneural e à isquémia/hipóxia endoneural, encontrando-se associado ao aumento de radicais livres de oxigénio que danificam os nervos periféricos. Adicionalmente a depleção de antioxidantes como a glutatona foi igualmente demonstrada no nervo periférico.

Em investigações em ratos com diabetes induzida pela estreptozotocina, o ácido alfa-lipóico interage com esses processos bioquímicos, aumentando o fluxo sanguíneo endoneural e o nível fisiológico da glutatona, como antioxidante, reduz os radicais livres de oxigénio.

Estes efeitos, que foram observados em situações experimentais, indicam que a funcionalidade dos nervos periféricos pode ser favorecida pelo ácido alfa-lipóico. Este facto relaciona-se com os distúrbios sensoriais na polineuropatia diabética, que se podem manifestar por disestesia / parestesia, queimadura, dor, dormência e prurido.

Em situação experimental, o ácido alfa-lipóico assemelha-se à insulina, uma vez que activa a captura da glucose tanto no nervo como no músculo e nas células adiposas pela via fosfatidilinositol-3-cinase.

O tempo de semi-vida plasmática do ácido alfa-lipóico nos humanos é aproximadamente 25 minutos e a depuração plasmática total é de 9-13 ml.min⁻¹.kg⁻¹. Ao fim de 12 minutos da perfusão de 600 mg, os níveis plasmáticos detectados são aproximadamente 47 µg/ml.

Em experiências animais (cães e ratos) foram utilizados marcadores radioactivos para evidenciar a via de eliminação predominante, a via renal, com cerca de 80-90% especificamente sob a forma de metabolitos.

Nos humanos apenas uma pequena quantidade de substância intacta foi detectada na urina. A biotransformação é predominante pela via da β - oxidação e / ou por S-metilação dos tióis.

Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em:

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37241&tipo_doc=rcm

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO¹⁻⁵

Da análise efectuada destacam-se os seguintes estudos:

ALADIN I é um estudo de doses (aleatorizado e controlado por placebo). Administrou-se em perfusão endovenosa placebo, 100 mg, 600 mg ou 1200 mg de ácido alfa-lipóico a 328 doentes com neuropatia periférica (4 braços de estudo, cada um com apenas 63 a 66 doentes, em que não havia características totalmente homogéneas entre os grupos). Concluíram o estudo (análise PP) apenas 260 doentes. Este estudo teve uma duração de 3 semanas. Ao dia 19º verificou-se que a dose diária de 600 mg foi a mais eficaz (moderamente). Este estudo tem limitações metodológicas.

ALADIN III é o estudo mais robusto. É um estudo aleatorizado e controlado por placebo, que incluiu 509 doentes. Teve três braços, cada um com duas partes: uma primeira com perfusão endovenosa de 600 mg de ácido alfa-lipóico (AAL) ou placebo (Plc), durante 3 semanas, e uma segunda com 600 mg t.i.d. por via oral, durante 6 meses. Os grupos ou braços foram AAL => Plc, AAL => AAL e Plc => Plc. Foi feita uma análise ITT. Quanto à eficácia, não se verificou diferença relevante quer às 3 semanas (dia 19) (p = 0,447) quer aos sete meses.

O estudo de Strokov et al. incluiu apenas 40 doentes para o braço de medicamento experimental (600 mg) e apenas 10 no grupo controlo; foi aleatorizado e controlado por

placebo mas em ocultação única (single blinded).

O estudo SYDNEY incluiu apenas 120 doentes diabéticos do tipo 1 e 2 (60 com o medicamento e 60 com placebo), foi duplamente oculto, monocêntrico, e administraram-se 600 mg por via e.v. cinco dias por semana, durante 3 semanas. Revelou eficácia. Este estudo teve como um dos co-autores Strokov, o que levanta a hipótese de os dois estudos partilharem doentes.

Foi igualmente analisada documentação relativa à extensão por seis meses do ensaio clínico SYDNEY (aleatorizado e controlado por placebo, monocêntrico, com a administração endovenosa do ácido alfa-lipóico durante 5 dias por semana, durante três semanas, aos 120 doentes com polineuropatia diabética; a distribuição por género foi tendencialmente desigual nos braços de estudo), a fim de demonstrar que o efeito se mantém apesar de o medicamento deixar de ser administrado. Esta extensão do estudo SYDNEY é um estudo observacional (resultados obtidos por entrevista telefónica), com duas coortes, em que se observa que os doentes vão agravando ao longo do estudo observacional (melhor valor no início), tanto para o ácido alfa-lipóico como para o placebo. Houve cinco reacções adversas graves no grupo que havia sido tratado com o ácido alfa-lipóico e duas com o placebo. Não foi calculado o poder estatístico do estudo.

O artigo de Ziegler et al. é uma meta-análise dos estudos feitos e não traz nada de novo.

Em conclusão, consideramos que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

Não aplicável.

Deste modo, fica impedida a aquisição do medicamento pelos hospitais do SNS, assim como fica fundamentada a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo, ao abrigo do disposto no n.º 1 e no n.º 3 do art.º 8.º do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no n.º 8 do art. 4.º do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro, foi comunicada ao requerente e às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e das regiões de saúde, ao abrigo do disposto no n.º 9 do art. 4.º do diploma acima mencionado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Resumo das características do medicamento
- ² Documentação de suporte fornecida pelo titular de AIM
- ³ Boucher M *et al.* Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing caesarean section. *J Perinatol* 1998;18 (3):202-7
- ⁴ Dansereau J *et al.* Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine

atony after cesarean section. Am J Obstet Gynecol
1999; 180 (3 Pt 1): 670-6

⁵ Del Angel-Garcia *et al.* Economic evaluation of
carbetocin for the prevention of uterine atony in
patients with risk factors in México. Value Health
2006; 9 (6): A 254