Instytut
Arcana

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30–732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38

Instytut Arcana

Analiza efektywności klinicznej pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Kraków 2013

Instytut Arcana

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
http://www.inar.pl/

Raport wykonano na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA 7

2. INDEKS SKRÓTÓW 8

3. STRESZCZENIE 11

4. METODYKA 14

4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej 14

4.2. Pytanie kliniczne 16

4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań pierwotnych z analizy 16

4.4. Metody identyfikacji badań 18

4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych 18

4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych 19

4.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych 21

4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych 23

4.6. Ocena jakości danych 24

4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna 24

4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna 25

4.7. Analiza ilościowa 26

4.7.1. Parametry efektywności klinicznej 26

4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych 27

5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PREGABALINY Z GABAPENTYNĄ W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z BÓLEM NEUROPATYCZNYM SPOWODOWANYM PROCESEM NOWOTWOROWYM 28

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji 28

5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów 29

5.3. Charakterystyka interwencji 30

5.4. Skuteczność kliniczna 31

5.4.1. Poziom nasilenia bólu wg skali VAS 33

5.4.2. Ból przeszywający 33

5.4.3. Upośledzenie czucia (dyzestezja) 34

5.4.4. Allodynia 35

5.4.5. Ból palący 36

5.4.6. Zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę 37

5.4.7. Jakość życia oraz poziom satysfakcji z leczenia 37

5.5. Bezpieczeństwo 38

6. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA 40

6.1. Cel 40

6.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy 40

6.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Lyrica® 41

6.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL 47

[redacted] 48

6.6. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa 54

6.6.1. Populacja pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym: badanie obserwacyjne (*Toelle 2012*) 54

6.6.2. Populacja pacjentów onkologicznych z bólem neuropatycznym indukowanym przez chemioterapię (*Saif 2010, NCT00380874*) 56

6.6.3. Populacja pacjentów z bólem neuropatycznym: badania obserwacyjne i postmarketingowe (*Lampl 2010, Härmark 2011, NCT01220180, NCT00892008, Toelle 2012, Anastassiou 2011/NCT00843284, Fuzier 2013*) 59

6.6.4. Case report (*Sendra 2011*) 70

7. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO 72

8. OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE Z GRADE 74

9. WNIOSKI 77

9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badanie RCT (*Mishra 2012*) 77

9.2. Wnioski z dodatkowych danych dotyczących skuteczności klinicznej pregabaliny 78

9.3. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa 79

10. OGRANICZENIA 81

10.1. Ograniczenia wyników 82

11. DYSKUSJA 84

11.1. Wyszukiwanie 84

11.2. Wybór komparatora 85

11.3. Wiarygodność zewnętrzna 85

11.4. Wiarygodność wewnętrzna 87

11.5. Dyskusja z innymi przeglądami systematycznymi 88

11.6. Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej 88

11.6.1. *Toelle 2012 [1]* 88

11.6.2. *Manas 2011 [2]* 92

11.6.3. *Dzierżanowski 2010 [3]* 93

11.6.4. *Ciałkowska-Rysz 2012 [4]* 94

11.6.5. *Raptis 2013 [5]* 94

12. ZAŁĄCZNIKI 97

12.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych 97

12.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych 98

12.3. Diagram wyszukiwania publikacji 101

12.1. Opis skali Jadad 102

12.1.1. Ocena wiarygodności badań 102

12.2. Formularze ekstrakcji danych 103

12.3. Skale 109

[redacted] [redacted] 122

13. PIŚMIENNICTWO 133

13.1. Metodyka 133

13.2. Badania pierwotne włączone do analizy głównej 133

13.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa 133

13.4. Ograniczenia 135

13.5. Dyskusja 135

13.6. Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej 136

13.7. Badania wyłączone z analizy 136

14. SPIS TABEL 142

15. SPIS ILUSTRACJI 145

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Data zakończenia analizy: kwiecień 2013 r.
Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	analiza problemu decyzyjnego
AST	aminotransferaza asparaginianowa
bd	brak danych
CADTH	*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
CDS	*Core Data Sheet*
CI	przedział ufności (*confidence interval*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRD	*Center for Reviews and Dissemination*
CRP	białko C-reaktywne (ang. *C Reactive Protein*)
DARE	*Database of Abstracts of Reviews of Effects*
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B z limfocytów aktywowanych (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*)
DN4	*Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire*
DPN	obwodowa neuroapatia cukrzycowa (ang. *diabetic peripheral neuropathy*)
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. *evidence based medicine*)
ECOG	*Eastern Co-operative Oncology Group*
EMA	Europejska Agencja Medyczna (ang. *European Medicines Agency*)
EPPV	*Early Postmarketing Phase Vigilance*
FDA	*Food and Drug Administration*
FNT	fentanyl
GAD	*uogólnione zaburzenia lękowe* (ang. *Generalised Anxiety Disorder*)
GBP	gabapentyna
GGT	gamma-glutamylotranspeptydaza
GSS	*global satisfaction score*
HTA	*Health Technology Assessment*

INAHTA	*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*
ITT	*intention-to-treat*
Jadad	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
LANSS	*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale*
LDH	dyhydrogenaza mleczanowa (ang. lactate dehydrogenase)
MAH	podmiot odpowiedzialny (ang. *Marketing Authorization Holder*)
MCL	chłoniak komórek płaszcza (ang. *mantle cell lymphoma*)
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
Mesh	*Medical Subject Headings*
MD	średnia różnica (*mean difference*)
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
N	liczba pacjentów w grupie
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCCHTA	*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*
NICE	*National Institute for Health and Clinical Excellence*
NHS	*National Health Service*
PGB	pregabalina
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania
PL	placebo
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. *Periodic Safety Update Report*)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*)
r.ż.	rok życia
SD	odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
SOC	*System Organ Class*
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*)
VRS	skala słowna (ang. *verbal rating scale*)
wg	według

ww.	wyżej wymienione

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszego przeglądu jest ocena efektywności klinicznej pregabaliny (PGB) w porównaniu z gabapentyną (GBP) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) przedstawiona została w dokumencie stanowiącym załącznik do niniejszego przeglądu. Celem analizy było wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania przez płatnika publicznego technologii w omawianym wskazaniu.

Analizy zostały przeprowadzone na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z* o.o.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanego preparatu przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali *Jadad*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® 2.6.8.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej pregabaliny z gabapentyną w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie kliniczne (podtyp IIA) spełniające kryteria włączenia do analizy, *Mishra 2012*.

Była to randomizowana, podwójnie zaślepiona próba kliniczna bezpośrednio porównująca pregabalinę (PGB) z gabapentyną (GBP) w leczeniu pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym. Okres obserwacji wynosił 4 tygodnie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w analizie skuteczności klinicznej był poziom nasilenia bólu mierzony w skali VAS. Ponadto analizowano następujące punkty końcowe: występowanie bólu przeszywającego, bólu palącego, allodynii oraz upośledzenia czucia.

Leczenie pregabaliną w porównaniu z gabapentyną wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem poziomu nasilenia bólu w skali VAS po 4 tygodniach obserwacji. Uzyskany wynik był znamienny statystycznie na korzyść pregabaliny.

W grupie otrzymujących pregabalinę znacząco mniej pacjentów odczuwało ból przeszywający i dyzestezje w porównaniu do chorych leczonych gabapentyną. Otrzymane wyniki były znamienne statystycznie na korzyść pregabaliny.

W badaniu *Mishra 2012* oceniono również zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę podczas trwania leczenia. Zarówno po 3 jak i 4 wizycie w grupie stosującej pregabalinę zaobserwowano mniejsze zużycie morfiny w porównaniu do grupy GBP.

Ponadto, po zakończeniu leczenia największą poprawę w punktacji w skali ECOG oraz GSS odnotowano w grupie leczonej PGB. Wynik w skali ECOG był znamienny statystycznie na korzyść pregabaliny (p=0,001).

Przeprowadzona przez autorów próby klinicznej *Mishra 2012* analiza bezpieczeństwa wykazała, iż do najczęstszych odnotowywanych działań niepożądanych w obu analizowanych grupach terapeutycznych zaliczono: zawroty głowy, senność, suchość w ustach, nudności oraz zaparcia. Należy podkreślić, iż żaden pacjent nie został utracony z badania z powodu działań niepożądanych. W grupie PGB większość pacjentów doświadczyła działań niepożądanych stopnia łagodnego (stopień 1). W grupie otrzymujących GBP najczęściej odnotowywano działania niepożądane o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. podczas trwania badania były stopnia 2 i 3.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności klinicznej pregabaliny w leczeniu nowotworowego bólu neuropatycznego

Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej została oparta na dwóch badaniach obserwacyjnych *Toelle 2012* oraz *Manas 2011*, oceniających zastosowanie pregabaliny w praktyce klinicznej w populacji pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym.

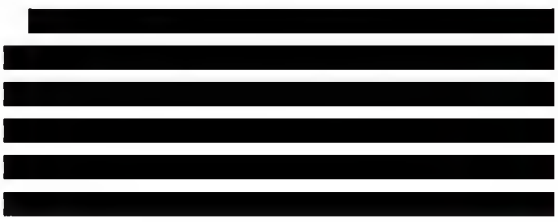
W badaniu *Toelle 2012* zaobserwowano 30% redukcję bólu u ponad 80% pacjentów niezależnie od sposobu stosowania pregabaliny (monoterapia lub terapia wspomagająca). Ponadto, 50% redukcję bólu względem wartości wyjściowych odnotowano u 71% pacjentów stosujących pregabalinę w monoterapii oraz u 64% pacjentów przyjmujących pregabalinę jako terapię wspomagającą. Terapia pregabaliną przyczyniała się do zmniejszenia zaburzeń związanych ze snem oraz poprawy ogólnego samopoczucia.

Zbieżne wyniki uzyskano w badaniu *Manas 2011,* w którym wykazano większą zmianę średniej liczby punktów w skali BPI-SF oceniającej natężenie bólu w grupie PGB w porównaniu do grupy non-PGB. Pacjenci, którzy przyjmowali pregabalinę zgłaszali znacząco mniej problemów ze snem, a ich jakość życia znacznie poprawiła się w porównaniu do pacjentów nieleczonych pregabaliną.

Ponadto, w 2 publikacjach *Dzierżanowski 2010* i *Ciałkowska-Ryż 2012* przedstawiających pacjentów z nowotworem, po zastosowaniu pregabaliny uzyskano pełną kontrolę bólu bez podawania dodatkowych dawek morfiny.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że pregabalina podawana doustnie jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość odnotowanych działań niepożądanych związanych z leczeniem jest niska, w populacji dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym. Zgodnie z ChPL do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczono wystąpienie zawrotów głowy i senności. Często mogą wystąpić również takie działania niepożądane jak: zwiększenie apetytu, nastrój euforyczny, splątanie, drażliwość, zmniejszone libido, dezorientacja, bezsenność, ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenia, zaburzenia mowy, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, uspokojenie, zaburzenia równowagi, letarg, bóle głowy, nieostre lub podwójne widzenie, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcie, wzdęcia, zaburzenia erekcji, zaburzenia chodu, uczucie podobne do występującego po spożyciu alkoholu, zmęczenie, obrzęki, w tym obrzęki obwodowe, zwiększenie masy ciała. Odnotowywane działania niepożądane zwykle określono, jako łagodne lub umiarkowanie nasilone.



[redacted]

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla pregabaliny w oparciu o dane pochodzące z badań: *Lampl 2010, Harmark 2011, NCT01220180, NCT00892008, NCT00380874, Toelle 2012, Anastassiou 2011, Saif 2010* w populacjach pacjentów z bólem neuropatycznym oraz z bólem neuropatycznym w chorobach nowotworowych spowodowanym również, np. leczeniem nowotworu lub chorobą współistniejącą wykazała, iż najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zawroty głowy (~15-25%), senność (~10-22%), zmęczenie (~1-6%), zwiększenie masy ciała (~5%), ból głowy oraz nudności. W przypadku większości chorych w czasie leczenia pregabaliną w średniej dziennej dawce ~300 mg, odnotowane działania niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany. Na podstawie włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa badań wnioskuje się, iż najczęstszą przyczyną rezygnacji bądź wykluczenia pacjentów z uczestnictwa w leczeniu pregabaliną były: przyczyny określone jako „inne" (w tym zgony), działania niepożądane oraz brak skuteczności leczenia. Wyniki badań obserwacyjnych oraz postmarketingowych, dotyczące bezpieczeństwa preparatu Lyrica® w terapii bólu neuropatycznego, potwierdziły profil bezpieczeństwa pregabaliny określony w ChPL. Nie zidentyfikowano ponadto nasilenia działań niepożądanych w długim horyzoncie czasowym.

Pomiędzy 1995 i 2008 rokiem francuski system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zaobserwował, iż najczęstszymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu pregabaliny były zaburzenia neuropsychiatryczne, w tym: senność, uczucie dezorientacji i zawroty głowy.

WNIOSKI

Porównanie pregabaliny z gabapentyną wykazało, że omawiany lek przyczynia się do redukcji nasilenia bólu oraz poprawia jakość życia pacjentów z bólem neuropatycznym wywołanym procesem nowotworowym. Terapia z zastosowaniem pregabaliny pozwala również obniżyć zużycie morfiny, jest to szczególnie ważne mając na względzie liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem opioidów.

Pregabalina stosowana w leczeniu nowotworowego bólu neuropatycznego jest bezpieczną, dobrze tolerowaną terapią, częstość pojawiających się działań niepożądanych jest niska, a ich charakter w większości łagodny oraz umiarkowany.

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do preparatu Lyrica® w rozważanej populacji poszerzy wachlarz dostępnych możliwości terapeutycznych o lek skuteczniejszy i bezpieczny, a przy tym działający znacznie szybciej i wchłaniający się w przewidywalny liniowy sposób w porównaniu z dostępną na rynku gabapentyną.

4. METODYKA

4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz aktualnym rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [3];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;
3. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa, z uwzględnieniem treści aktualnego Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR – z ang. *Periodic Safety Update Report*) produktu leczniczego.

Wnioski odnośnie efektywności klinicznej interwencji wyprowadzane są na podstawie odpowiedzi na następujące pytania [3]:

- jaki jest kierunek efektu proponowanej interwencji, w porównaniu z aktualnie stosowanym leczeniem (poprawa/pogorszenie/brak zmiany)?
- jakiej wielkości efektu leczniczego można się spodziewać stosując ocenianą interwencję (w stosunku do aktualnej praktyki)?
- jaka jest siła dowodów naukowych świadczących o działaniu leczniczym ocenianej interwencji?

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
    - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;

- (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
- (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki");
- (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
- (S – *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [4].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
   - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
   - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
   - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
   - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:

- narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
- wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób,

szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).

7. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
- w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);

8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [5].
9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [6].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

4.2. Pytanie kliniczne

Celem przeglądu jest odpowiedź na pytanie: czy stosowanie pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym jest skuteczniejsze i posiada lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z gabapentyną?

Ekspertyza została wykonana na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań pierwotnych z analizy

Włączanie badań do analizy głównej przeprowadzono w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS:

- **Populacja (P):** dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym;
- **Interwencja (I)**: pregabalina (Lyrica®) w postaci kapsułki w dawce od 150 mg do 600 mg na dobę, podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. Leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę, podawanej w dwóch lub trzech dawkach podzielonych w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, po 3-7 dniach dawkę można zwiększyć do 300 mg na dobę, a następnie w zależności od potrzeby, po kolejnych 7 dniach do maksymalnej dawki 600 mg na dobę;
- **Komparatory (C):** gabapentyna, podawana doustnie w dawce od 900 mg/dobę do 3600 mg.dobę. Leczenie można też rozpocząć od podania 900 mg/dobę w trzech równych

dawkach podzielonych. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na lek i tolerancji, dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę.

- **Punkty końcowe (O):** poziom nasilenia bólu: wg skali wzrokowo-analogowej VAS, (*Visual Analogue Scale*), ból palący, ból przeszywający, upośledzenie czucia, allodynia, ocena sprawności pacjenta wg skali ECOG (*Eastern Co-operative Oncology Group*), satysfakcja z leczenia wg skali GSS (ang. *global satisfaction score*), rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych, działania niepożądane.
- badania *head-to-head* z grupami równoległymi;
- badania typu RCT;

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: dawka lub sposób podawania leku (pregabalina) niezgodny z ww. wskazaniem;
- nieadekwatna populacja: niezgodna z analizowanym wskazaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [7];
- brak grupy kontrolnej;
- brak randomizacji;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki oraz nieadekwatny sposób przedstawienia danych np.: wyniki podawane w postaci współczynników korelacji, łącznie dla różnych dawek omawianego leku;
- badania wtórne;
- publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym doniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentami leku.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie *head-to-head* porównujące pregabalinę z gabapentyną (*Mishra 2012)*.

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi AOTM [1] w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa ocenianej technologii zaleca się poszerzenie kryteriów włączenia badań o próby o niższej wiarygodności tj. badania obserwacyjne z i bez grupy kontrolnej, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które nie zostały zidentyfikowane w ściśle określonych warunkach próby klinicznej, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika. W każdym przypadku należy rozważyć rozszerzenie kryteriów łączenia o badania przeprowadzone w innych wskazaniach rejestracyjnych. Ze względu na ograniczone dane odnośnie analizowanej populacji, zdecydowano, iż w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa przedstawione zostaną inne doniesienia naukowe dotyczące bezpieczeństwa omawianej interwencji

z uwzględnieniem danych dla populacji rozszerzonej, czyli populacji pacjentów z bólem neuropatycznym indukowanym chemioterapią oraz pacjentów z bólem neuropatycznym.

4.4. Metody identyfikacji badań

4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano pregabalinę.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews, Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
  - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
    - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
    - NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*);
    - *Health Technology Assessment* (HTA) *Database*;

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane:*

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w oparciu o jednolitą dla wszystkich baz danych strategię wyszukiwania przedstawioną w załączniku. „Wyszukiwanie badań wtórnych".

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych", ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 31-03-2013 r. W przeprowadzonych wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania *(„present")*.

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych. Poprzez konsultacje z ekspertem klinicznym próbowano zidentyfikować dodatkowe badania, które nie zostały opublikowane.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków ([redacted]), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W razie wystąpienia niezgodności, zostałyby one rozwiązane z udziałem osoby trzeciej ([redacted]) na drodze konsensusu. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Kryteria włączenia przeglądów systematycznych do dyskusji były zbieżne z kryteriami sformułowanymi w oparciu o PICO.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - *Medline* przez *PubMed*;
  - *Cochrane Library* (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE;

- serwisy internetowe:
  - NICE *(National Institute for Health and Clinical Excellence);*
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering);*
  - NCCHTA *(The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment);*
  - CADTH *(The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health);*
  - INAHTA *(International Network of Agencies for Health Technology Assessment)*
- rejestry badań klinicznych:
  - *http://www.clinicaltrial.gov.*

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz języka publikacji.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym *Boole'a* (OR).

Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby ([redacted]), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – [redacted]). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 31.03.2013 r. W przeprowadzonych wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania *(„present").*

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku *„Wyszukiwanie badań pierwotnych".*

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków ([redacted]), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej ([redacted]) na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup

terapeutycznych. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [6].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 8494 publikacji (Pubmed: 1551 Embase:6444, Cochrane: 436, CRD: 80, clinicaltrials.gov: 276) z których wyodrębniono 1 badanie *head-to-head,* w których bezpośrednio porównywano pregabalinę z gabapentyną (*Mishra 2012*).

Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

4.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (pregabalina) przeszukano rejestr badań klinicznych *(www.clinicaltrials.gov)*. Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: oceniana interwencja: *„pregabalin"*

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych (www.*clinicaltrials.gov*) odnaleziono łącznie 276 badań z których 50 prób klinicznych na etapie rekrutacji pacjentów *(recruiting)*, 14 prób klinicznych z jeszcze nie rozpoczętym procesem rekrutacji (*not yet recruiting*), 12 z nieznanym statusem (*unknown*), 159 zakończone próby kliniczne *(completed)*, 8 aktywnych prób klinicznych z ukończoną fazą rekrutacji *(active, not recruitin*g), 4 próby kliniczne na etapie rekrutacji za pomocą zaproszeń (*enrolling by invitation*), 20 prób klinicznych przerwanych (*terminate*d), 8 wycofanych prób klinicznych (*withdrawn*) oraz 1 próba kliniczna zawieszona (*suspended*).

Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Charakterystyka badań nieopublikowanych

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	I	M	Status
NCT00892008	*Pregabalin (Lyrica) Action In Neuropathic Pain Syndrome (PAINS): A Post Marketing Surveillance Study On Efficacy, Safety And Tolerability Of Pregabalin*	Dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym	PGB w dawce od 150 do 600 mg	Obserwacyjne, kohortowe	Zakończone (*has results*)

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	I	M	Status
NCT01256593	*Drug Use Investigation Of Lyrica (Regulatory Post Marketing Commitment Plan)*	Pacjenci z bólem neuropatycznym	PGB w dawce od 150 do 600 mg	Prospektywne, obserwacyjne	Rekrutacja za pomocą zaproszeń
NCT01524796	*NEP-TUNE: Neuropathic Pain - Treatment With Pregabalin Under Real-life Conditions in Denmark*	Pacjenci z bólem neuropatycznym	PGB	Obserwacyjne	Ukończona faza rekrutacji
NCT01450163	*PHASE III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pregabalin in Prevention and Reduction of Oxaliplatin-induced Painful Neuropathy*	Pacjenci z bólem neuropatycznym indukowanym przez oksaliplatynę	PGB+oksaliplatyna vs PL+ oksaliplatyna	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Rozpoczęty procesem rekrutacji
NCT00740571	*A Randomised Controlled Trial in the Palliative Setting Regarding Off-Label Medication: Investigating the Efficiency of Amitriptyline Versus Pregabalin From a Societal Perspective*	Pacjenci onkologiczni z bólem neuropatycznym	PGB vs Amitriptylina	Randomizowane, otwarte	Status nieznany
NCT01298466	*Open-Labeled European Study To Support The Early Identification Of Patients With Chronic Neuropathic Low Back Pain In Primary Care And To Assess The Effectiveness And Tolerability Of Pregabalin In This Population*	Pacjenci z chronicznym neuropatycznym bólem pleców dolnego odcinka	PGB w dawce od 150 do 600 mg	Nierandomizowane, otwarte	Wycofane

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	I	M	Status
NCT01220180	*Post Marketing Surveillance Study For Observing Safety And Efficacy Of Lyrica*	Pacjenci z bólem neuropatycznym	PGB w dawce od 150 do 600 mg	Obserwacyjne	Zakończone (has results)
NCT00843284	*Assessing the Treatment of Patients With Neuropathic Pain Using LYRICA: A Non Interventional Post-marketing Study (NI-PMS)*	Pacjenci z bólem neuropatycznym	PGB w dawce od 150 do 600 mg	Obserwacyjne	Zakończone (has results)
NCT00301223	*An 8-Week Multi-Center, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study To Evaluate The Efficacy, Safety And Tolerability Of Pregabalin (150mg-600mg/Day) Using A Flexible Dosing Schedule In The Treatment Of Subjects With Symptoms Of Neuropathic Pain*	Pacjenci z bólem neuropatycznym	PGB vs PL	Randomizowane ,podwójnie zaślepione	Zakończone

Spośród 271 odnalezionych prób klinicznych 9 badań spełniało kryteria włączenia do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
    - kryteria włączenia pacjentów do badania;
    - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
    - przyjęta definicja punktu końcowego;
    - metoda oceny punktu końcowego;
    - okres obserwacji;

- dane ilościowe:
    - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
    - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

4.6. Ocena jakości danych

4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [3]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji *(selection bias)* – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania *(performance bias)* – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;

- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania *(attrition bias)* – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji *(detection bias)* – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników *(reporting bias)* – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych;
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg Jadad [8].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnieniu wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [6] i zamieszczono w podsumowaniu.

4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie.

Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w badaniach obserwacyjnych oraz w okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR).

4.7. Analiza ilościowa

4.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.

Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny") przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [3], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio*, *relative risk;* alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB– *relative benefit*) zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* (por. *Cochrane Handbook 2008).*

Zaletę „parametrów względnych" (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych" są jednak łatwiejsze w interpretacji [3].

W związku z tym, dla punktów końcowych z zakresu efektywności klinicznej (skuteczność, bezpieczeństwo), w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji, wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT) lub *number need to harm* (NNH).

4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągła, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich *(*MD – *mean difference; difference in means)* – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PREGABALINY Z GABAPENTYNĄ W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z BÓLEM NEUROPATYCZNYM SPOWODOWANYM PROCESEM NOWOTWOROWYM

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne randomizowane badanie kliniczne *(podtyp II A)* spełniające kryteria włączenia do analizy *(Mishra 2012)*. Próba kliniczna bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną pregabaliny z gabapentyną, amitrypiliną i placebo u pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym. Okres obserwacji wynosił 4 tygodnie. Ponieważ analizowanym komparatorem w niniejszym raporcie jest gabapentyna, w dalszej części uwzględniono wyłącznie wyniki dla porównania: pregabalina vs gabapentyna.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę badania.

Tabela 2.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Mishra 2012)*

Badanie		*Mishra 2012 (II A)*
Ocena w skali Jadad		4 punkty
Liczba ośrodków		1 ośrodek*
Metodyka	**rodzaj badania**	randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne (podtyp: II A)
	randomizacja	Losowy przydział do grup terapeutycznych przeprowadzono z zastosowaniem komputerowo generowanej listy randomizowanej
	zaślepienie	Podwójne (*double-blind*). Wszystkie analizowane leki przygotowane były w postaci żelowych kapsułek. Procedura dotycząca analizowanej interwencji była utajona przed farmaceutą, który przygotowywał leki.
	hipoteza badawcza	Nie podano informacji na temat hipotezy badawczej
Oceniane w badaniu punkty końcowe		• poziom nasilenia bólu: wg skali wzrokowo-analogowej VAS (*Visual Analogue Scale);* • poziom satysfakcji z leczenia wg skali GSS(ang. *global satisfaction score*); • Ból palący; • Allodynia; • Upośledzenie czucia (dyzestezja); • Ból przeszywający; • Ocena sprawności pacjenta wg skali ECOG (*Eastern Co-operative Oncology Group)*; • Zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę-*sparing effect;* • Działania niepożądane skategoryzowane według stopnia nasilenia: od łagodnego do ciężkiego • Rezygnacje z badania z powodu działań niepożądanych

Badanie	*Mishra 2012 (II A)*
Informacje o utracie pacjentów z badania	Z badania nie utracono żadnego pacjenta z powodu działań niepożądanych
Analiza ITT	Brak wystarczających danych w celu stwierdzenia czy analiza ITT została zachowana ^
Źródła finansowania	*Institute Research Grant of All India Institute of Medical Sciences.*
Publikacje do badania	*Mishra 2012*

*Niniejsze badanie zostało przeprowadzone przez ośrodek: *Unit of Anesthesiology and Pain and palliative care; Institute Rotary Cancer hospital, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, Indie;*
^Dla punktów końcowych: poziom nasilenia bólu w skali VAS, ból przeszywający, allodynia oraz zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę, wyniki zostały przedstawione na populację ITT (podejście konserwatywne)

Włączone do analizy badanie stanowi jednoośrodkową (*Mishra 2012*) randomizowaną próbę kliniczną o wysokiej wiarygodności. W skali Jadad otrzymało 4 punkty, na 5 możliwych.

Ponadto należy nadmienić iż, ośrodek w którym zostało przeprowadzone badanie jest jednostką specjalizującą się w leczeniu paliatywnym.

W badaniu *Mishra 2012* losowy przydział pacjentów do grup terapeutycznych przeprowadzono z zastosowaniem komputerowo generowanej listy randomizowanej.

Oceniane badanie jest próbą kliniczną z losowym przydziałem pacjentów do grup, jednak informacje dotyczące utajnienia procesu alokacji (*allocation concealment*) nie zostały precyzyjnie i jednoznacznie podane. Należy mieć zatem na uwadze, iż badania z brakiem utajenia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanych interwencji.

W badaniu nie zamieszczono opisu kalkulacji próby, która jest niezbędna do wykrycia różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

W analizowanej próbie klinicznej *Mishra 2012* zastosowano podwójne maskowanie próby (*double-blind*). W publikacji zawarto informację, iż celem utajenia rodzaju wdrażanej interwencji, leki przygotowywano w jednakowej postaci farmaceutycznej (żelatynowe kapsułki).

5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej *Mishra 2012* przedstawiono poniżej.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (*Mishra 2012*)

Badanie	*Mishra 2012 (II A)*
Kryteria włączenia	• pacjenci z nowotworowym bólem neuropatycznym
Kryteria wyłączenia	• niestabilna choroba układu sercowo-naczyniowego, choroby układu oddechowego, choroby wątroby lub schorzenia hematologiczne lub zaburzenia psychiczne • nadużywanie leku

W publikacji zawarto informację, iż wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem badania podpisali

pisemną zgodę na jego przeprowadzenie.

Populacja docelowa uwzględniona w próbie klinicznej *Mishra 2012* zawiera się w populacji określonej w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku *Lyrica®*, czyli: leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.

Szczegółowe dane na temat populacji włączonej do badania zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (*Mishra 2012*)

Parametr	*Mishra 2012 (II A)*	
	PGB	**GBP**
Liczebność, N	30	30
Średnia wartość w skali LANSS; SD	15,0 (2,1)	14,7 (2,2)
Średnia wartość w skali wzrokowo-analogowej VAS	7,77	7,5
Ból palący*; %	4,87	4,0
Ból przeszywający*; %	70,0	66,7
Allodynia*; %	2,80	2,47
Średnia liczba punktów w skali ECOG	2,77	2,90

* Średnia

Średnie liczby punktów w skali LANSS, VAS oraz ECOG są porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. U około 70% pacjentów odnotowano ból przeszywający. Średnia liczba punktów w skali LANSS wynosiła 15,0, natomiast średnia liczba punktów w skali VAS około 7,5 pkt.

5.3. Charakterystyka interwencji

W badaniu *Mishra 2012* pacjentów przydzielono do czterech grup: placebo, amitryptyliny, pregabaliny oraz gabapentyny, z czego w niniejszej analizie przedstawiono wyniki tylko dla dwóch ostatnich. Oba leki były podawane w postaci doustnej

Szczegółowe dane na temat zastosowanej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Charakterystyka interwencji *Mishra 2012*

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Forma podania leku	Okres leczenia
Mishra 2012 (II A)	**PGB**	PGB w dawce 150 mg/dzień przez pierwszy tydzień, następnie dawkę zwiększano w tygodniowych odstępach: 300 mg/dzień	doustnie	3 tygodnie

		(2 tydzień), 600 mg/dzień (3 tydzień), w dwóch dawkach podzielonych	
	GBP	GBP w dawce 900 mg/dzień przez pierwszy tydzień w dawkach podzielonych, następnie dawkę zwiększano w tygodniowych odstępach: 1200 mg/dzień (2 tydzień), 1800 mg/dzień (3 tydzień) w 3 równych dawkach podzielonych	doustnie

Pacjentów losowo przydzielono do dwóch grup terapeutycznych: pregabaliny podawanej w dawce od 150 mg/dzień do 600 mg/dzień oraz grupy otrzymującej gabapentynę podawanej w dawce od 900 mg/dzień do 1800 mg/dzień w 3 równych dawkach podzielonych. Celem utajenia rodzaju wdrażanej interwencji, leki przygotowywano w jednakowej postaci farmaceutycznej (żelatynowe kapsułki). Badanie zostało zaprojektowane na 4 tygodnie. W pierwszym tygodniu oceniano wartości wyjściowe –*baseline characteristics,* przy czym należy zaznaczyć, iż pierwszy tydzień stanowił obserwację pacjentów bez podawania analizowanych leków. Oznacza to, iż wyniki przedstawione są po 4 tygodniach trwania badania, ale tylko po 3 tygodniach leczenia.

Na kolejnej wizycie u pacjentów, u których poziom nasilenia bólu w skali VAS wynosił > 3 podawano doraźnie lek przeciwbólowy- morfinę w postaci doustnej.

5.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Mishra 2012* jako główny punkt końcowy analizowano stopień nasilenia bólu za pomocą skali wzrokowo-analogowej VAS (ang. *Visual Analogue Scale*). Pozostałymi punktami końcowymi analizowanymi w raporcie były: występowanie bólu przeszywającego, bólu palącego, upośledzenie czucia oraz allodynii po 4 wizycie. Jakość życia oraz stan pacjenta oceniono za pomocą skali ECOG (ang. *Eastern Co-operative Oncology Group*). Ponadto, przedstawiono informacje na temat poziomu satysfakcji pacjenta wg skali GSS (ang. *global satisfaction score*). W badaniu uwzględniono również punkt końcowy jakim jest zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę – *sparing effect*.

Pacjentów poproszono o prowadzenie dzienniczka, w którym zaznaczali codziennie na skali VAS poziom nasilenia bólu (VAS: 0 mm oznacza brak bólu; VAS 100 mm oznacza najsilniejszy nie do zniesienia ból). Ocena nasilenia bólu została uśredniona w ciągu 7 dni.

Wyniki analizy skuteczności zostały przedstawione dla 4-tygodniowego okresu obserwacji (3 tyg. okres leczenia).

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*Mishra 2012)*

Badanie	Punkt końcowy	Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Mishra 2012 (II A)	**Poziom nasilenia bólu wg skali VAS**	Średnia końcowa liczba punktów w skali VAS po 4 tygodniach trwania badania. VAS:0 mm - brak bólu; 100 mm-najsilniejszy nie do zniesienia ból Opis skali w załączniku 12.3	▪ MD (95% CI); p
	Ból przeszywający	Odsetek pacjentów z bólem przeszywającym po 4 tygodniach trwania badania.	▪ n (%), ▪ OR (95% CI), ▪ p;
	Allodynia	Odsetek pacjentów z allodynią po 4 tygodniach trwania badania	▪ %, ▪ p
	Upośledzenie czucia (dyzestezja)	Odsetek pacjentów, z upośledzeniem czucia (dyzestezja) po 4 tygodniach trwania badania	▪ n (%), ▪ OR (95% CI), ▪ p;
	Ból palący	Odsetek pacjentów z bólem palącym po 4 tygodniach trwania badania	▪ %, ▪ p
	Zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę	Odsetek pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę po 4 tygodniach trwania badania	▪ n (%), ▪ OR (95% CI)
	Ocena sprawności pacjenta wg skali ECOG	Poprawa sprawności w skali ECOG po 4 wizycie. Skala ECOG (0-normalna aktywność, 1-zdolny do chodzenia, normalna aktywność, 2-niezdolny do pracy, >50% okresu czuwania może spędzić nie leżąc w łóżku, 3-ograniczona samoobsługa, >50% okresu czuwania spędza w łóżku, 4-wymaga opieki, obłożnie chory • Opisowo	▪ Opisowo
	Ocena poziomu satysfakcji z leczenia wg skali GSS	Ocena poziomu satysfakcji pacjenta z leczenia została przedstawiona za pomocą skali GSS, którą oparto na podstawie skali VRS (5-*point Verbal Ratinng Scale*), gdzie 1 punkt oznacza bardzo zadowolony, 2 punkty oznaczają zadowolony, 3 punkty oznaczają obojętny, 4 punkty oznaczają niezadowolony oraz 5 punktów oznacza bardzo niezadowolony). • Opisowo	▪ Opisowo

5.4.1. Poziom nasilenia bólu wg skali VAS

W publikacji *Mishra 2012* analizowano poziom nasilenia bólu za pomocą skali wzrokowo-analogowej VAS (ang. *Visual Analogue Scale*) po 4 tygodniach obserwacji (3 tygodnie leczenia).

W związku, z faktem, iż w analizowanej publikacji nie została podana liczba pacjentów (N), autorzy niniejszego raportu zdecydowali się przedstawić wyniki uwzględniając populację ITT (podejście konserwatywne).

Wyniki zostały przedstawione jako różnica średniej końcowej wartości poziomu nasilenia bólu uzyskanej w skali VAS.

Szczegółowe dane dotyczące ww. punktu końcowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Różnica średnich końcowych wartości poziomu nasilenia bólu w oparciu o skalę VAS; okres obserwacji 4 tygodnie (*Mishra 2012*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia końcowa wartość w skali VAS, (SD)	Różnica średnich końcowych* (95% CI)
Mishra 2012 (II A)	**PGB**	30	2,5 (0,70)	-0,57 (-0,95; -0,19)
	GBP	30	3,07 (0,80)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż w grupie pacjentów leczonych pregabaliną odnotowano mniejszy poziom nasilenia bólu niż w grupie otrzymującej gabapentynę (2,5 vs 3,07). Obliczona różnica średnich końcowych wartości poziomu nasilenia bólu w skali VAS wynosi -0,57 (95% CI: -0,95; -0,19) i jest istotna statystycznie na korzyść pregabaliny.

Autorzy badania *Mishra 2012* odnotowali również znamienność statystyczną w ocenie analizowanego punktu końcowego pomiędzy badanymi grupami terapeutycznymi; p = 0,042.

5.4.2. Ból przeszywający

Autorzy próby klinicznej *Mishra 2012* ocenili liczby i odsetek pacjentów z bólem przeszywającym po 4 tygodniach obserwacji (3 tygodnie leczenia). W związku, z faktem, iż w analizowanej publikacji nie została podana liczba pacjentów (N), autorzy niniejszego raportu zdecydowali się przedstawić wyniki uwzględniając populację ITT (podejście konserwatywne).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Liczby i odsetki pacjentów z bólem przyszywającym po 4 tygodniach obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans (*Mishra 2012*)

Badanie	Interwencja	N	n* (%)	OR* (95% CI)
Mishra 2012 (II A)	**PGB**	30	1 (3,3)	0,09 (0,002; 0,82)
	GBP	30	8 (26,7)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych, można stwierdzić, iż zdecydowanie mniejszy odsetek pacjentów, u których odnotowano ból przeszywający po 4 tygodniach obserwacji był w grupie otrzymującej PGB (3,3%) w porównaniu do grupy leczonej GBP (26,7%). Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 0,09 (95% CI: 0,002; 0,82) co oznacza, iż szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie pregabaliny stanowi 9% tej szansy w grupie gabapentyny. Uzyskany wynik jest znamienny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

W publikacji podano informacje, iż autorzy badania *Mishra 2012* wykazali znamienne statystycznie wyniki dla omawianego punktu końcowego na korzyść ocenianej interwencji (pregabaliny), p=0,026.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR) oraz NNT.

Tabela 9.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: ból przeszywający (*Mishra 2012*)

Parametr	PGB vs GBP
RR* (95% CI)	0,13 (0,02; 0,70)
NNT* (95% CI)	5 (3; 17)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczone ryzyko względne wynosi 0,13 (95% CI: 0,02; 0,70). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia bólu przeszywającego w grupie pregabaliny podawanej przez 3 tygodnie stanowi 13% tego prawdopodobieństwa w grupie gabapentyny. NNT jest równe 5 (95% CI: 3; 17), co oznacza, że lecząc pacjentów pregabaliną przez okres 3 tygodni zamiast gabapentyną można uniknąć 1 dodatkowego przypadku bólu przeszywającego.

5.4.3. Upośledzenie czucia (dyzestezja)

W publikacji *Mishra 2012* przedstawiono informacje na temat wystąpienia upośledzenia czucia (dyzestezja) po 4 tygodniach obserwacji (3 tygodnie leczenia). W związku, z faktem, iż w analizowanej publikacji nie została podana liczba pacjentów (N), autorzy niniejszego raportu zdecydowali się przedstawić wyniki uwzględniając populację ITT (podejście konserwatywne).

Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Liczby i odsetki pacjentów upośledzeniem czucia (dyzestezja) po 4 tygodniach obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans (*Mishra 2012*)

Badanie	Interwencja	N	n* (%)	OR* (95% CI)
Mishra 2012 (II A)	**PGB**	30	2 (6,7)	0,14 (0,01; 0,80)
	GBP	30	10 (33,3)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Dane zamieszczone w tabeli wskazują, że odsetek pacjentów z upośledzeniem czucia (dyzestezja) był znacząco niższy w grupie leczonej PGB (6,6%) w porównaniu do grupy

otrzymującej GBP (33,3%) po 4 tygodniach trwania badania. Obliczony iloraz szans wystąpienia upośledzenia czucia (dyzestezji) wynosi 0,14 (95% CI: 0,01; 0,80) co oznacza, iż szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie pregabaliny stanowi 14% tej szansy w grupie gabapentyny. Uzyskany wynik jest znamienny statystycznie na korzyść ocenianej pregabaliny.

Przedstawiona przez autorów badania wartość p dla ww. punktu końcowego wynosiła 0,021 i była znamienna statystycznie na korzyść pregabaliny.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR) oraz NNT.

Tabela 11.
Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: upośledzenie czucia (dyzestezja) (*Mishra 2012*)

Parametr	PGB vs GBP
RR* (95% CI)	0,2 (0,05; 0,72)
NNT* (95% CI)	4 (3; 15)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczone ryzyko względne wynosi 0,2 (95% CI: 0,05; 0,72). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia bólu przeszywającego w grupie pregabaliny podawanej przez 3 tygodnie stanowi 20% tego prawdopodobieństwa w grupie gabapentyny. NNT jest równe 4 (95% CI: 3; 15), co oznacza, że lecząc pacjentów pregabaliną przez okres 3 tygodni zamiast gabapentyną można uniknąć 1 dodatkowego przypadku upośledzenia czucia (dyzestezja).

5.4.4. Allodynia

W eksperymencie *Mishra 2012* przedstawiono odsetek pacjentów, u których wystąpiła allodynia po 4 tygodniach obserwacji (3 tygodnie leczenia), nie zamieszczono natomiast danych odnośnie liczby pacjentów poddanych ocenie. Przyjęcie konserwatywnego podejścia, zakładającego uwzględnienie wszystkich zrandomizowanych pacjentów, oznaczałoby, że punkt końcowy wystąpił u mniej niż 1 pacjenta. A więc bez podania liczby analizowanych pacjentów niemożliwe jest oszacowanie liczby pacjentów, u których analizowany punkt końcowy wystąpił. W związku z powyższym nie było możliwe przeprowadzenie obliczeń statystycznych. Wyniki zostały przedstawione w sposób opisowy.

Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Odsetek pacjentów z allodynią po 4 tyg. okresie obserwacji (*Mishra 2012*)

Badanie	Interwencja	% pacjentów z allodynią podczas 1 wizyty	% pacjentów z allodynią podczas 4 wizyty
Mishra 2012 (II A)	**PGB**	2,80	1,13
	GBP	2,47	0,97

W obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowano zmniejszenie odsetka pacjentów z allodynią po 4 wizycie. Nieznacznie większy spadek odnotowano w grupie GBP (0,97%).

5.4.5. Ból palący

Autorzy próby klinicznej *Mishra 2012* ocenili odsetek pacjentów, u których wystąpił ból palący po po 4 tygodniach obserwacji (3 tygodnie leczenia). Podobnie jak w przypadku allodyni, wyniki zostały przedstawione w sposób opisowy.

Poniżej w tabeli zebrano dane dotyczące analizowanego punktu końcowego.

Tabela 13.
Odsetek pacjentów z bólem palącym po 4 tyg. okresie obserwacji (*Mishra 2012*)

Badanie	Interwencja	% pacjentów z bólem palącym podczas 1 wizyty	% pacjentów z bólem palącym podczas 4 wizyty
Mishra 2012 (II A)	**PGB**	4,87	1,37
	GBP	4,0	1,47

Odnotowano w obu grupach terapeutycznych znaczący spadek pacjentów z bólem palącym po 4 tygodniach obserwacji. Nieznacznie mniej pacjentów z bólem palącym wystąpiło w grupie PGB (1,37%) w porównaniu do grupy leczonej GBP (1,47%).

5.4.6. Zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę

W ciągu ostatnich 20 lat zwiększyła się częstość stosowania opioidów w leczeniu bólu nowotworowego. Efektem jest skuteczniejsze leczenie bólu, a także poprawa jakości życia pacjentów chorych na nowotwory, jednocześnie wzrosła jednak liczba doniesień o działaniach niepożądanych opioidów, które u około 30% chorych mogą utrudniać właściwe leczenie. Do objawów wczesnych występujących już w pierwszych dniach leczenia opioidami zalicza się nudności i wymioty oraz senność; do objawów stałych –zaparcia i suchość w jamie ustnej. Do działań niepożądanych ze strony układu nerwowego zalicza się: delirium, halucynacje, senność, mioklonia, hiperalgezja, sztywność mięśni, drgawki, zaburzenia poznawcze.[1]

Autorzy badania *Mishra 2012* przedstawili informacje na temat zmniejszenia zużycia morfiny po zastosowaniu leczenia pregabaliną i gabapentyną. Zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę analizowane u pacjentów, u których poziom nasilenia bólu w skali VAS wynosił > 3. W związku, z faktem, iż w analizowanej publikacji nie została podana liczba pacjentów (N), autorzy niniejszego raportu zdecydowali się przedstawić wyniki uwzględniając populację ITT (podejście konserwatywne).

Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Liczby i odsetki pacjentów u których odnotowano zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę po 4 tygodniach obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans (*Mishra 2012*)

Badanie	Interwencja	N	n* (%)	OR* (95% CI)
Mishra 2012 (II A)	**PGB**	30	5 (16,7)	0,4 (0,09; 1,56)
	GBP	30	10 (33,3)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Dane zamieszczone w tabeli wskazują, że odsetek pacjentów których odnotowano zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę był dwukrotnie mniejszy (16,7%) w porównaniu do grupy otrzymującej GBP (33,3%) po 4 tygodniach trwania badania. Obliczony iloraz szans dla ww. punktu końcowego wynosi 0,4 (95% CI: 0,09; 1,56) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Ze względu na brak informacji odnośnie liczby analizowanych pacjentów, wynik należy interpretować z ostrożnością, szczególnie w kontekście wyników opublikowanych – wg autorów publikacji *Mishra 2012* wykazano znamienność statystyczną i kliniczną na korzyść pregabaliny w zmniejszeniu zapotrzebowania na morfinę

5.4.7. Jakość życia oraz poziom satysfakcji z leczenia

Ocena sprawności pacjenta oraz poziom satysfakcji z leczenia oceniono za pomocą: skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (skala sprawności ECOG) oraz skali GSS-*global satisfaction score,* która została oparta na podstawie skali VRS (*5–point Verbal Ratinng Scale*), gdzie 1 punkt - bardzo zadowolony, 2 punkty-zadowolony, 3 punkty-obojętny, 4 punkty-

[1] Anna Orońska. Działania niepożądane opioidów. Medycyna Paliatywna w Praktyce 2008, 2, 4, 155–163

niezadowolony oraz 5 punktów –bardzo niezadowolony). Wyniki przedstawiono po 4 tygodniach obserwacji. Szczegółowy opis skal w rozdziale 12.3

Szczegółowe dane dla omawianych punktów końcowych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Jakość życia, ogólny stan pacjenta oraz poziom satysfakcji z leczenia (*Mishra 2012*)

	Mishra 2012 (II A)
Ocena sprawności pacjenta wg skali ECOG	Ocena stanu funkcjonowania pacjenta została oceniona za pomocą skali ECOG. Podczas 1 i 2 wizyty stan sprawności pacjenta był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Po zakończeniu leczenia (wizyta 4) największą poprawę w punktacji w skali ECOG odnotowano w grupie leczonej PGB i była znamiennie statystyczna w porównaniu do grupy leczonej GBP (p=0,001).
Ocena satysfakcji z leczenia wg skali GSS	Poziom satysfakcji z leczenia był porównywalny pomiędzy grupami terapeutycznymi (PGB vs GBP) po 1 tygodniu leczenia. (2 wizyta). Po 4 wizycie największą poprawę w skali GSS zarejestrowano w grupie PGB. Ponadto, żaden z pacjentów z grupy PGB po 4 wizycie nie odpowiedział: „bardzo niezadowolony-GSS-5" lub „niezadowolony-GSS-4" z efektu leczenia.

ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group;*
GSS-ang. global satisfaction scale

5.5. Bezpieczeństwo

Autorzy publikacji włączonego do przeglądu badania *Mishra 2012* ocenili bezpieczeństwo porównywanych interwencji po 4 tygodnia obserwacji. Działania niepożądane zostały sklasyfikowane w zależności od stopnia ciężkości: łagodne (score 1), umiarkowane (score 2) oraz ciężkie (score 3). Ponieważ nie przedstawiono żadnych danych liczbowych, ocena bezpieczeństwa została przedstawiona w sposób opisowy.

Tabela 16.
Rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych oraz działania niepożądane (*Mishra 2012*)

	Mishra 2012 (II A)
Rezygnacje z leczenia powodu działań niepożądanych	Autorzy badania *Mishra 2012* nie odnotowali żadnych rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych zarówno w grupie PGB jak i GBP..
Działania niepożądane	Do głównych działań niepożądanych odnotowywanych podczas trwania badania zaliczono zawroty głowy, senność, suchość w ustach, nudności oraz zaparcia. Stopień ciężkości działań niepożądanych wzrósł w obu analizowanych grupach terapeutycznych. W grupie leczonej PGB większość pacjentów doświadczyła działań niepożądanych tylko stopnia łagodnego. W przypadku grupy GBP najczęstsze odnotowywane działania niepożądane podczas trwania badania były stopnia 2 i 3. Ponadto, podkreślono, iż podczas 4 wizyty odnotowano znamiennie mniej działań niepożądanych stopnia umiarkowanego w grupie PGB (tylko 3,3%) w porównaniu do pozostałych analizowanych grup terapeutycznych .

6. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

6.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest pregabalina poprzez identyfikację działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny profilu bezpieczeństwa preparatu.

6.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy

W celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem pregabaliny, autorzy niniejszej analizy dokonali szczegółowego przeszukania dostępnych materiałów.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Lyrica® [3], raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) [4] jak i urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (http://www.ema.europa.eu) [5], *Food and Drug Administration* (http://www.fda.gov) [6] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [http://www.urpl.gov.pl] [7].

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR) [4].

Mając na uwadze wytyczne AOTM [1] rozszerzono kryteria włączenia o badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną, a gdy takich brak – badania obserwacyjne czy opisy poszczególnych przypadków (*case-series, case-reports*), w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, mogących występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika.

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono także o dodatkowe źródła informacji, uzyskane po wprowadzeniu leku na rynek. Działania niepożądane wyodrębnione w randomizowanych badaniach

klinicznych oraz badaniach postmarketingowych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [3].

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: *PubMed, Embase* oraz *Cochrane*.

6.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Lyrica®

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) preparatu Lyrica® dokonano zestawienia działań niepożądanych, które pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz w zależności od częstości ich występowania: bardzo częste (≥1/10), często (≥1/100, <1/10), niezbyt często (≥1/1000, do <1/100), rzadko (≥10 000 do ≤1/1 000), bardzo rzadko (≤10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W ChPL przedstawiono opis wybranych działań niepożądanych zarejestrowanych w trakcie trwania badań klinicznych. Program badań klinicznych z pregabaliną obejmował ponad 8900 pacjentów, gdzie ponad 5600 z nich brało udział w badaniach kontrolowanych placebo metodą podwójnie ślepej próby. We wszystkich badaniach kontrolowanych odsetek przypadków odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wyniósł 12% w grupie pacjentów otrzymujących pregabalinę i 5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według malejącej ciężkości tych działań. Przedstawione poniżej działania niepożądane mogą mieć również związek z chorobą podstawową i (lub) z jednoczesnym stosowaniem innych produktów leczniczych.

Pismem pochyłym przedstawiono dodatkowe reakcje pochodzące z badań porejestracyjnych (częstość nieznana).

Tabela 17.
Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pregabaliny w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3]

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania					
	Działania niepożądane	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	▪ Zapalenie jamy nosowo-gardłowej			+			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	▪ Neutropenia				+		
Zaburzenia układu immunologicznego	▪ Nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy, reakcje alergiczne						+
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	▪ Zwiększenie apetytu		+				
	▪ Anoreksja, hipoglikemia			+			
Zaburzenia psychiczne	▪ Nastrój euforyczny, splątanie, drażliwość, zmniejszone libido, dezorientacja, bezsenność		+				
	▪ Omamy, napady paniki, niepokój ruchowy, pobudzenie, depresja, nastrój depresyjny, zmiany nastroju, depersonalizacja, trudności ze znalezieniem odpowiednich słów, niezwykłe sny, zwiększone sny, zwiększone libido, anorgazmia, apatia			+			
	▪ Odhamowanie, podwyższony nastój				+		
	▪ *Agresja*						+
Zaburzenia układu nerwowego	▪ Zawroty głowy, senność	+					
	▪ Ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenia, zaburzenia mowy, zaburzeni pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, uspokojenie, zaburzenia równowagi, letarg, bóle głowy		+				
	▪ Omdlenie, stupor, drgawki kloniczne mięśni, nadreaktywność, psychoruchowa, brak smaku, dyskineza, złożeniowe zawroty głowy, drżenie zamiarowe, oczopląs, zaburzenia poznawcze, zaburzenia mowy, osłabienie ruchów, niedoczulica, niepamięć, przeczulica, uczucie pieczenia			+			

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania					
	Działania niepożądane	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
	▪ Hipokinezja, zamieniony węch, dysgrafia				+		
	▪ *Utrata przytomności, zaburzenia psychiczne, drgawki, złe samopoczucie*						+
Zaburzenia oka	▪ Nieostre widzenie, podwójne widzenie		+				
	▪ Zaburzenia widzenia, obrzęk oka, zaburzenia pola widzenia, zmniejszenie ostrości widzenia, ból oka, niedowidzenie, uczucie suchości w oku, zwiększone wydzielanie łez			+			
	▪ Utrata obwodowej części widzenia, wrażenie drgania obrazu widzianego, zmienione wrażenie głębi obrazu widzianego, wrażenie błysków, podrażnienie oka, rozszerzenie źrenic, zez, jaskrawe widzenie/olśnienie				+		
	▪ *Utrata wzroku, zapalenie rogówki*						+
Zaburzenia ucha i błędnika	▪ Zawroty głowy		+				
	▪ Przeczulica słuchowa			+			
Zaburzenia serca	▪ Tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia,			+			
	▪ Tachykardia zatokowa, bradykardia zatokowa, arytmia zatokowa				+		
	▪ *Zastoinowa niewydolność serca, wydłużenie odstępu QT*						+
Zaburzenia naczyń	▪ Zaczerwienienie, nagłe uderzenie gorąca, niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze			+			
	▪ Marznięcie dosiebnych części ciała				+		
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	▪ Duszność, suchość śluzówki nosa			+			
	▪ Krwawienie z nosa, uczucie ucisku w gardle, kaszel, uczucie zatkanego nosa, katar, chrapanie				+		
	▪ *Obrzęk płuc*						+

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania					
	Działania niepożądane	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	▪ Wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcie, wzdęcia		+				
	▪ Uczucie rozdęcia brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, nadmierne wydzielanie śliny, niedoczulica w okolicy ust			+			
	▪ Wodobrzusze, zapalenie trzustki, zaburzenia połykania				+		
	▪ *Obrzęk języka, biegunka, mdłości*						+
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	▪ Wysypka grudkowa, nadmierne pocenie się			+			
	▪ Pokrzywka, zimne poty				+		
	▪ *Zespół Stevensa-Johnsona, świąd*						+
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	▪ Drganie mięśniowe, obrzęk stawów, kurcze mięsni, bóle mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, sztywność mięsni,			+			
	▪ Rabdomioliza, kręcz karku, bóle szyi				+		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	▪ Nietrzymanie moczu, dyzuria			+			
	▪ Niewydolność nerek, skąpomocz				+		
	▪ *Retencja moczu*						+
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	▪ Zaburzenia erekcji		+				
	▪ Opóźnienie ejakulacji, zaburzenia czynności seksualnych			+			
	▪ Brak miesiączki, wyciek z brodawki sutkowej, bóle piersi, bolesne miesiączkowanie, powiększenie piersi				+		
	▪ *Ginekomastia*						+

Układ/narząd/działania niepożądane		Częstość występowania					
	Działania niepożądane	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	▪ Zaburzenia chodu, uczucie podobne do występującego po spożyciu alkoholu, zmęczenie, obrzęki obwodowe, obrzęki		+				
	▪ Upadki, ucisk w klatce piersiowej, osłabienie, pragnienie, ból, złe samopoczucie, dreszcze			+			
	▪ Uogólniony obrzęk tkanki podskórnej, gorączka				+		
	▪ *Obrzęk twarzy*						+
Badania diagnostyczne	▪ Zwiększenie masy ciała		+				
	▪ Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie liczby płytek krwi we krwi			+			
	▪ Zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała				+		

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi rejestrowanymi podczas badań klinicznych z zastosowaniem pregabaliny były zawroty głowy i senność. Zaznaczono, iż działania niepożądane były zwykle łagodnie lub umiarkowanie nasilone.

W tabeli poniżej przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania pregabaliny.

Tabela 18
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania preparatu Lyrica®[3]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	
Pacjenci z cukrzycą	Pacjenci z cukrzycą, którzy przybierają na wadze podczas leczenia pregabaliną, mogą wymagać dostosowania dawek hipoglikemizujących produktów leczniczych.
Reakcje nadwrażliwości	Pregabalinę należy odstawić natychmiast po wystąpieniu objawów obrzęku naczynioruchowego, takich jak obrzęk twarzy, obrzęk ust lub obrzęk w obrębie górnych dróg oddechowych.
Zawroty głowy, senność, utrata przytomności, splątanie i zaburzenia psychiczne	W związku częstym występowaniem wymienionych działań niepożądanych, należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności do chwili ustalenia, jaki wpływ ma na nich stosowany produkt leczniczy.
Objawy związane z narządem wzroku	W kontrolowanych badaniach większy odsetek osób z objawami związanymi z narządem wzroku, stwierdzono wśród pacjentów leczonych pregabaliną niż wśród pacjentów otrzymujących placebo. Przerwanie stosowania pregabaliny może doprowadzićdo ustąpienia tych objawów lub ich poprawy.
Niewydolność nerek	Zgłaszano przypadki niewydolności nerek, ale w niektórych przypadkach to działanie niepożądane ustępowało po przerwaniu stosowania pregabaliny.
Zastoinowa niewydolność serca	Zastoinową niewydolność serca obserwowano głównie u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego, podczas terapii pregabaliną wskazaną w bólu neuropatycznym. Pregabalinę należy ostrożnie stosować w tej grupie pacjentów. Przerwanie stosowania pregabaliny może spowodować wycofanie się objawów.
Myśli i zachowania samobójcze	Donoszono o występowaniu myśli I zachowań samobójczych u pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe z różnych wskazań. Należy obserwować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Powinno się doradzać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, jeśli pojawią się oznaki myśli lub zachowań samobójczych.
Osłabienie czynności dolnego odcinka przewodu pokarmowego	Kiedy stosowano pregabalinę z produktami, które mogą wywoływać zaparcie, takimi jak opioidowe leki przeciwbólowe. Jeśli pregabalina ma być stosowana jednocześnie z opioidami, należy rozważyć podjęcie środków przeciwdziałających zaparciom (szczególnie u kobiet i pacjentów w podeszłym wieku).
Potencjalne nadużywanie leku	Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali leków, oraz prowadzić obserwację tych pacjentów w kierunku objawów nadużywania pregabaliny.
Encefalopatia	Zgłaszano przypadki encefalopatii, głównie u pacjentów z chorobami współistniejącymi, które mogą przyspieszyć wystąpienie encefalopatii.
Nietolerancja laktozy	Produkt Lyrica zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami tolerancji galaktozy, takimi jak niedobór laktazy typu Lapp lub z zaburzonym wchłanianiem glukozy galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.
Leczenie ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego urazem rdzenia kręgowego	W przypadku leczenia ośrodkowego bólu neuropatycznego wywołanego urazem rdzenia kręgowego stwierdzono zwiększoną ogólną częstość występowania działań niepożądanych oraz działań niepożądanych ze strony OUN. Powodem może być działanie addytywne innych, jednocześnie stosowanych produktów leczniczych niezbędnych w leczeniu tego stanu. Fakt ten należy brać pod uwagę w przypadku zapisywania pregabaliny takim pacjentom

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy HTA [2] dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały uzupełnione o informacje z zakresu interakcji leku z innymi technologiami medycznymi.

Poniżej w tabeli zebrano szczegółowe dane odnośnie tych produktów leczniczych wchodzących w interakcje z analizowaną interwencją.

Tabela 19
Interakcje preparatu Lyrica® z innymi produktami leczniczymi [3]

Produkt leczniczy wchodzący w interakcję z PGB	Opis interakcji
Etanol, lorazepam, oksykodon	Pregabalina może nasilać się działanie etanolu i lorazepamu. W kontrolowanych badaniach klinicznych wielokrotne podawanie doustnych dawek pregabaliny wraz z oksykodonem, lorazepamem lub etanolem nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na oddychanie. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej i śpiączki u pacjentów, którzy przyjmowali pregabalinę wraz z innymi produktami leczniczymi działającymi hamująco na OUN. Pregabalina działa prawdopodobnie addytywnie do oksykodonu, jeśli chodzi o zaburzenia funkcji poznawczych i motoryki dużej.

Jednoczesne stosowanie pregabaliny i doustnych leków antykoncepcyjnych noretysteronu i (lub) nie wpływa na farmakokinetykę żadnego z leków w stanie stacjonarnym.

6.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *Food and Drug Administration* (http://www.fda.gov), Europejskiej Agencji Leków (EMA) *European Medicines Agency* (http://www.ema.europa.eu) oraz *Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* [http://www.urpl.gov.pl/].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stornach EMA i URPL nie odnaleziono nowych, istotnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Lyrica®.

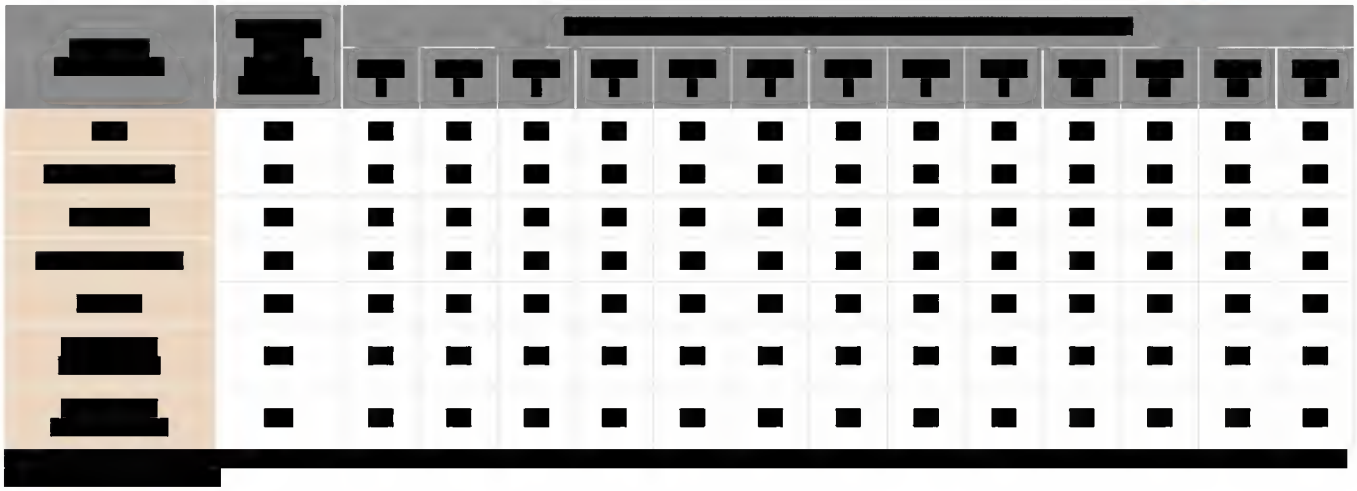
Na stronie FDA zidentyfikowano alert dotyczący bezpieczeństwa stosowania leków przeciwpadaczkowych skierowany do profesjonalistów z zakresu neuropsychiatrii, innych profesjonalistów z zakresu ochrony zdrowia oraz pacjentów *„Information for Healthcare Professionals: Suicidal Behavior and Ideation and Antiepileptic Drugs"* [12/16/2008]. Przeprowadzone badania oceniające leki przeciwpadaczkowe wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. FDA na podstawie tego przeglądu wydało ostrzeżenie, aby wszyscy producenci leków przeciwpadaczkowych (w tym pregabaliny) zamieszczali informacje na temat wystąpienia potencjalnego ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Wszystkich pacjentów, którzy aktualnie przyjmują leki przeciwpadaczkowe (niezależnie od wskazania) należy

monitorować, jeśli zauważono u nich zmiany w zachowaniu, które mogą wskazywać na pojawienie się lub nasilenie myśli samobójczych lub zachowań samobójczych lub depresji [8].

Powyższa informacja jest zbieżna z danymi zawartymi w aktualnej ChPL.

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.6. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

W celu ukazania pełnego zakresu bezpieczeństwa stosowania analizowanego preparatu autorzy niniejszego raportu postanowili poszerzyć dodatkową analizę bezpieczeństwa poprzez włączenie do niej doniesień naukowych dotyczących bezpieczeństwa omawianej interwencji z uwzględnieniem danych dla populacji rozszerzonej, czyli populacji pacjentów z bólem neuropatycznym indukowanym chemioterapią. Ponadto, ze względu, iż badania związane ze stosowaniem pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego w chorobie nowotworowej są stosunkowo nowe uwzględniono również dane pochodzące z badań postmarketingowych włączające pacjentów z bólem neuropatycznym. Badania te ze względu na nieadekwatną interwencję oraz populację nie zostały przedstawione w analizie głównej niniejszego raportu.

- Populacja pacjentów z bólem neuropatycznym: badania obserwacyjne i postmarketingowe (*Lampl 2010, Harmark 2011, NCT01220180, NCT00892008, Toelle 2012, Anastassiou 2011, Fuzier 2013*) [9, 10, 11, 12, 15, 16, 18, 19],
- Populacja pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym: badanie obserwacyjne (*Toelle 2012*) [18];
- Populacja pacjentów onkologicznych z bólem neuropatycznym indukowanym przez chemioterapię *Saif 2010, NCT00380874*) [13, 17];
- *Case-reports* (*Sendra 2011)* [14].

6.6.1. Populacja pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym: badanie obserwacyjne (*Toelle 2012*)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono 1 badanie obserwacyjne *Toelle 2012* oceniające bezpieczeństwo stosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego z okresem obserwacji równym 6 tygodni. Pacjentów z bólem neuropatycznym leczono pregabaliną w dawce 150-600 mg/dzień. W opracowaniu przedstawiono analizę w podgrupach pacjentów: z obwodową polineuropatią cukrzycową (DPN, n = 4633), neuropatycznym bólem pleców (n = 3800) oraz nowotworowym bólem neuropatycznym n = 345). Wyniki dla dwóch pierwszych subpopulacji zostały przedstawione w podrozdziale *„populacja pacjentów z bólem neuropatycznym: badania obserwacyjne i postmarketingowe"*

Średni wiek pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym wynosił 62 lat. Średni czas od zdiagnozowania bólu neuropatycznego wynosił 2,2 roku. Średnia dawka PGB wynosiła 250 mg/dzień, w tym w monoterapii 230 mg/dzień oraz 266 mg/dzień w przypadku dodawania PGB do

istniejących środków przeciwbólowych. 21% pacjentów przyjmowało dawkę >300 mg/dzień w momencie ostatniej wizyty.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów zaprezentowano w rozdziale 11.6.1

W poniższej tabeli zawarte zostały rezygnacje z badania z podziałem na przyczyny.

Tabela 22.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z podziałem na przyczyny rezygnacji (*Toelle 2012*)

Przyczyny rezygnacji	*Toelle 2012*
	n (%)
Ogółem	58 (17)
Brak skuteczności leczenia	4 (1,2)
Działania niepożądane	21 (6,1)
Przerwanie leczenia	5 (1,4)
Inne*	28 (8,1)

*w tym 6 zgonów

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż najczęstszymi powodami rezygnacji z badania były „inne" przyczyny (8,1%) oraz działania niepożądane (6,1%). W trakcie trwania badania odnotowano 6 zgonów.

Dane na temat częstości występowania działań niepożądanych raportowanych u ≥ 1% pacjentów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (*Toelle 2012*)

Działania niepożądane	*Toelle 2012*
	n (%)
Ogółem	36 (10,4)
Zawroty głowy	3 (0,9)
Zmęczenie	4 (1,2)
Senność	1 (0,3)

Analizując dane z tabeli, można stwierdzić, iż częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych podczas leczenia pregabaliną pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym była niska i oscylowała w granicach 1%. Najczęstszym działaniem niepożądanym było zmęczenie (4 przypadki) oraz zawroty głowy (3 przypadki). Ponadto, podano informacje, iż 80% pacjentów uznało, iż pregabalina była tolerowana na poziomie bardzo zadowalającym bądź zadawalającym po 6 tygodniach obserwacji.

6.6.2. Populacja pacjentów onkologicznych z bólem neuropatycznym indukowanym przez chemioterapię (*Saif 2010, NCT00380874*)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje (*Saif 2010, NCT003380874*), w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo pregabaliny w leczeniu neuropatii związanej z chemioterapią.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystyki badań włączonych do analizy dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Tabela 24.
Charakterystyka badania (*Saif 2010, NCT00380874*)

Badanie	*Saif 2010*	*NCT00380874**
Rodzaj badania	Obserwacyjne	Randomizowane, podwójne zaślepione kontrolowane placebo
Okres obserwacji	2-6 tygodni	-
Dawkowanie	Początkowa dawka PGB 50 mg 3 razy dziennie, a następnie, jeśli lek był dobrze tolerowany dawka wzrastała do 150 mg trzy razy dziennie	Dawka PGB wynosi od 150 mg do 600 mg na dobę.
Populacja	Pacjenci z rakiem przewodu pokarmowego, z neuropatią indukowaną oksaliplatyną (15 pts otrzymywało terapię FOLFOX, 2 pts z rakiem przewodu pokarmowego terapię EOX – epirubicyna/oksaliplatyna/xeloda oraz 6 pts z rakiem trzustki terapię gemcytabinę/oksaliplatyna	Pacjenci z rakiem jelita grubego z neuropatią indukowaną chemioterapią

*badanie zostało przerwane z powodu nie wykazania istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznyml

W badaniu *Saif 2010* łącznie do analizy włączono 23 pacjentów z rakiem przewodu pokarmowego, u których wystąpiła neuropatia czuciowa 2 lub 3 stopnia. Zakres wieku pacjentów w badaniu wynosił od 50 do 71 lat. Początkowa dawka PGB wynosiła 50 mg/3 razy dziennie, u 22% pacjentów dawkę zwiększono do 150 mg/3 razy dziennie.

W przypadku próby klinicznej *NCT00380874* analizowana populacja liczyła 64 pacjentów (w tym 61 pacjentów otrzymywało badany lek) z zaawansowanym rakiem jelita grubego, u których po zastosowaniu chemioterapii wystąpiła neuropatia obwodowa. Pacjentów przydzielono do dwóch grup terapeutycznych: 32 chorych otrzymujących PGB w dawce od 150 do 600 mg/dzień oraz 29 chorych otrzymujących placebo, w obu grupach pacjenci otrzymywali chemioterapię - oksyliplatynę w połączeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym. Średni wiek pacjentów w obu analizowanych grupach terapeutycznych wynosił 57,6 lat. Próby klinicznej *NCT00380874* została przerwana po przeprowadzeniu analizy okresowej (*interim analysis*), z powodu nie osiągnięcia mocy statystycznej wystarczającej do wykazania różnic między grupami. Łącznie 14 pacjentów nie

ukończyło badania z powodu działań niepożądanych, po 7 chorych w każdej z grup. W grupie leczone PGB odnotowano 1 zgon.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane (*NCT00380874*), które zostały pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Tabela 25.
Działania niepożądane, które zostały pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (*NCT00380874*)

MedDRA	Przypadki wystąpienia poważnych działań niepożądanych	
	PGB N=32 n	PL N=29 n
Choroby serca	1	0
Krew i układ limfatyczny	0	2
Zaburzenia żołądkowo – jelitowe	3	3
Zaburzenia ogólne	2	2
Zaburzenia metaboliczne oraz związane z odżywianiem	3	1
Infekcje i zakażenia	0	2
Zaburzenia oddechowe, śródpiersiowe oraz związane z klatką piersiową	2	0
Zaburzenia naczyniowe	0	1
MedDRA	**Przypadki wystąpienia pozostałych działań niepożądanych**	
	PGB N=32 n	**PL N=29 n**
Krew i układ limfatyczny	24	27
Choroby serca	0	2
Zaburzenia ucha i błędnika	1	1
Zaburzenia okulistyczne	5	6
Zaburzenia żołądkowo – jelitowe	47	52
Zaburzenia ogólne	37	27
Zaburzenia wątrobowe	1	2
Zaburzenia układu immunologicznego	4	4
Infekcje i zakażenia	7	7
Urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne	2	0
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych	4	7
Zaburzenia metaboliczne oraz związane	17	14

MedDRA	Przypadki wystąpienia poważnych działań niepożądanych	
	PGB N=32 n	PL N=29 n
z odżywianiem		
Zaburzenia układu ruchu i tkanki łącznej	7	5
Zaburzenia związane z układem nerwowym	30	25
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1	0
Zaburzenia psychiczne	3	5
Zaburzenia oddechowe, śródpiersiowe oraz związane z klatką piersiową	10	10
Zaburzenia skórne oraz związane z tkanką podskórną	14	20
Zaburzenia naczyniowe	4	3

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż poważne działania niepożądane występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach. W przypadku pozostałych działań niepożądanych rejestrowanych w trakcie leczenia często odnotowywano zaburzenia żołądkowo – jelitowe, zaburzenia ogólne oraz zaburzenia związane z układem nerwowym. Liczba odnotowywanych działań niepożądanych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (PGB vs PL). Należy podkreślić, że w kontekście tej próby klinicznej bardziej właściwym jest określenie: zdarzenia niepożądane, a więc zaburzenia pojawiające się w trakcie obserwacji, bez potwierdzonego związku z leczeniem pregabaliną. Ponadto odnotowane zdarzenia są wypadkową leczenia pregabaliną i jednoczesnego podawania chemioterapii opartej na oksaliplatynie. Zgodnie z ChPL (preparat Oksaliplatyna 5 mg/ml), najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA) to: zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błony śluzowej), zaburzenia krwi i układu chłonnego (neutropenia, trombocytopenia) oraz zaburzenia układu nerwowego (obwodowa neuropatia czuciowa, ostra i kumulująca zależna od dawki).

W celu zidentyfikowania najbardziej prawdopodobnych działań niepożądanych pregabaliny, wyodrębniono zdarzenia, które znacznie częściej występowały w grupie eksperymentalnej tj.: zaburzenia ogólne (astenia, dreszcze, gorączka) oraz zaburzenia ze strony układu nerwowego (zawroty głowy, ból głowy). Wyżej wymienione działania niepożądane są zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Lyrica®.

W publikacji *Saif 2010* zaprezentowano działania niepożądane po zastosowaniu pregabaliny. Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu pregabaliny (*Saif 2010*)

Działanie niepożądane	n (%)
Zawroty głowy	13 (57)
Ból głowy	6 (26)
Senność	5 (22)
Ataksja	4 (17)
Suchość w ustach	4 (17)
Obrzęki obwodowe	3 (13)
Drżenia	3 (13)
Zaparcia	2 (9)
Wzrost masy ciała	2 (9)
Dezorientacja	1 (4)
Zawroty typu „vertigo"	1 (4)
Podwójne widzenie	1 (4)
Trombocytopenia	1 (4)

Na podstawie danych zawartych w badaniu *Saif 2010* można wnioskować, iż najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: zawroty głowy, ból głowy oraz senność. W badaniu *Saif 2010* z badania zrezygnowało 3 pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Przedstawiony profil bezpieczeństwa w obu analizowanych badaniach jest zbieżny z profilem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Lyrica®.

6.6.3. Populacja pacjentów z bólem neuropatycznym: badania obserwacyjne i postmarketingowe (*Lampl 2010, Härmark 2011, NCT01220180, NCT00892008, Toelle 2012, Anastassiou 2011/NCT00843284, Fuzier 2013*)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono 7 badań obserwacyjnych i postmarketingowych (*Lampl 2010, Härmark 2011, Toelle 2012, NCT01220180, NCT00892008, Anastassiou 2011/NCT00843284, Fuzier 2013*) oceniających bezpieczeństwo stosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów z badań włączonych do niniejszej analizy: *Lampl 2010, Härmark 2011, NCT01220180, NCT00892008, Toelle 2012*.

Tabela 27.
Charakterystyka populacji wyjściowej z badań włączonych do analizy (*Lampl 2010, Härmark 2011, Toelle 2012, NCT01220180, NCT00892008, NCT00380874, Anastassiou 2011/NCT00843284*)

Badanie	*Kryteria włączenia*	*Kryteria wyłączenia*

Badanie	*Kryteria włączenia*	*Kryteria wyłączenia*
Lampl 2010	Potwierdzone wystąpienie bólu neuropatycznego w ciągu co najmniej 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania. Wiek 18 – 60 lat. Oporny ból neuropatyczny, (np. pieczenie, kłucie lub parestezje) definiowany jako utrzymywanie się umiarkowanie silnego bólu z niezadowalającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie (leki przeciwdrgawkowe, amitryptylina, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, NLPZ lub opioidy), przez co najmniej 3 miesiące.	Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek, padaczka, choroba afektywna dwubiegunowa, psychoza lub nadużywanie określonych substancji
Härmark 2011 (2 publikacje)	Pacjenci leczeni pregabaliną po raz pierwszy. Pozostałych kryteriów włączenia nie określono.	Nie określono
Toelle 2012	Dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym: obwodowa polineuropatia cukrzycowa, ból pleców z komponentem neuropatycznym, ból neuropatyczny spowodowany procesem nowotworowym	Nie określono
NCT01220180	Pacjenci nie leczeni wcześniej pregabaliną.	Brak zgody na leczenie. Nadwrażliwość na substancję aktywną (pregabalinę) lub którąkolwiek substancję czynną preparatu. Nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy i galaktozy.
NCT00892008	Pacjenci obojga płci ≥18 roku życia. Zdiagnozowany ból neuropatyczny.	Ciąża lub okres karmienia piersią. Nadwrażliwość na pregabalinę lub którąkolwiek substancję czynną preparatu.
Anastassiou 2011/NCT00843284	Pacjenci ze zdiagnozowanym bólem neuropatycznym, potwierdzonym oceną według kwestionariusza DN4 (*Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire*)	Nie określono

Do 12-tygodniowego postmarketingowego badania *Lampl 2010* włączono 187 pacjentów. Mediana wieku dla całej grupy chorych wynosiła 64 lata (zakres 29- 88). Średnia wieku w grupie pregabaliny (n=85; 6 pacjentów wycofano z leczenia w okresie follow-up) wynosiła 61,33 ± 14,8 lat, a w grupie kontrolnej (n=102) 64,79 ± 12,7 lat. Pregabalinę podawano w dwojaki sposób: w postaci monoterapii (n=46) w średniej dawce 420 mg oraz jako leczenie wspomagające (n=33) w średniej dawce 375 mg.

Do trwającego 6 miesięcy obserwacyjnego badania *Härmark 2011* zakwalifikowano 1 373 pacjentów. Średni wiek chorych wynosił 54,5 ± 13 lat (zakres 11 – 89 lat). Pregabalinę podawano

w średniej dziennej dawce 201 mg. 1051 (76,5 %) pacjentów wypełniło co najmniej jeden kwestionariusz, służący do oceny bezpieczeństwa stosowanej terapii przeciwbólowej.

Do udziału w badaniu *Toelle 2012* zakwalifikowano 4633 pacjentów z obwodową polineuropatią cukrzycową oraz 3800 pacjentów z bólem pleców z komponentem neuropatycznym. Średni wiek pacjentów w obu analizowanych grupach wynosił od 58 do 64 lat. Średni czas od momentu zdiagnozowania bólu pleców oraz obwodowej polineuropatii cukrzycowej wynosił odpowiednio 3,9 lat oraz 4,4 lata. Średnia dawka PGB stosowanej w monoterapii i jako terapia współtowarzysząca wynosiła odpowiednio: 228 i 231 mg/dzień w grupie chorych na obwodową polineuropatię cukrzycową oraz 215 i 222 mg/dzień w grupie pacjentów z bólem pleców.

Do postmarketingowego badania *NCT01220180*, w którym okres obserwacji wynosił 12 tygodni, zakwalifikowano 4 175 pacjentów (1 pacjent mimo randomizacji nie został poddany leczeniu). U 78,2% chorych włączonych do badania zdiagnozowano ból neuropatyczny, wśród pozostałych padaczkę (18,9%) lub fibromialgię (2,9%). Pacjentom z bólem neuropatycznym podawano pregabalinę w dawce początkowej 150 mg/dzień. W zależności od indywidualnej tolerancji i odpowiedzi na leczenie dawka dzienna mogła ulec podwyższeniu do 300 mg po pierwszym tygodniu terapii a maksymalnie do 600 mg po dodatkowym tygodniu leczenia. W sytuacji obniżonej tolerancji na pregabalinę możliwa była redukcja dawki leku.

W trwającym 4 tygodnie postmarketingowym badaniu *NCT00892008* wzięło udział 2 278 pacjentów ze zdiagnozowanym bólem neuropatycznym, których poddano terapii przeciwbólowej z wykorzystaniem pregabaliny. Około 50% pacjentów należało do grupy wiekowej 45-64 lat. 582 chorych miało poniżej 45 lat. Pozostali ukończyli 65 rok życia lub ich wiek nie został określony. Pregabalinę podawano dwa razy dziennie w dawce 75 – 150 mg przez co najmniej 2 tygodnie a następnie w zależności od potrzeb zwiększano do 600 mg/dzień.

W badaniu *Anastassiou 2011/NCT00843284* łącznie do analizy włączono 691 pacjentów z 23 ośrodków w Grecji, u których rozpoznano ból neuropatyczny o różnej etiologii. Średni wiek pacjentów wynosił 62,9±13,7 lat. Początkowa dawka PGB wynosiła 150 mg dziennie. Okres trwania badania wynosił 8 tygodni.

W poniższej tabeli zawarte zostały odsetki rezygnacji pacjentów z badania *Lampl 2010* z uwzględnieniem przyczyny.

Tabela 28.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania (*Lampl 2010*)

Przyczyny rezygnacji	*Lampl 2010*	
	Pregabalina (%)	Grupa kontrolna (%)
Działania niepożądane ogółem	3,2	12,2
Działania niepożądane związane z leczeniem	3,2	6,9

Wszystkie schematy dawkowania zastosowane w grupie pacjentów leczonych pregabaliną były dobrze tolerowane. Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zawroty głowy oraz senność. Zdecydowana większość działań niepożądanych miała charakter

łagodny lub umiarkowany. W czasie leczenia nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych.

W badaniu *Härmark 2011* u 728 (69,3 %) pacjentów zaobserwowano wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego związanego z leczeniem pregabaliną. W tabeli poniżej zawarte zostały liczby i odsetki wystąpienia działań niepożądanych.

Tabela 29.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (*Härmark 2011*)

Działania niepożądane	*Härmark 2011*
	n (%)
Zawroty głowy	265 (25,2)
Senność	146 (13,9)
Uczucie upojenia alkoholowego	72 (6,9)
Zmęczenie	68 (6,5)
Zwiększenie masy ciała	57 (5,4)
Zaparcia	47 (4,5)
Ból głowy	43 (4,1)
Suchość w ustach	43 (4,1)
Zaburzenia koncentracji	41 (3,9)
Zaburzenia pamięci	33 (3,1)
Pogorszone samopoczucie	32 (3,0)
Nudności	32 (3,0)
Niewyraźne widzenie	21 (2,1)
Wzrost apetytu	20 (1,9)
Zaburzenia równowagi	17 (1,6)
Obniżenie libido	17 (1,6)
Afazja	16 (1,5)
Obrzęki	15 (1,4)
Obrzęki obwodowe	13 (1,2)
Splątanie	12 (1,1)
Palpitacje	11 (1,0)
Bezsenność	10 (1,0)
Ból w nadbrzuszu	10 (1,0)
Parastezja	10 (1,0)

Większość działań niepożądanych, tj. zawroty głowy, senność, uczucie upojenia alkoholowego, zmęczenie oraz zwiększenie masy ciała wystąpiło w czasie pierwszych 14 dni leczenia.

Poważne działania niepożądane związane z leczeniem zanotowano u 11 pacjentów (1,0 %), z czego 1 określono jako prowadzące do niezdolności do samodzielnego funkcjonowania, 3 jako zagrażające życiu, 2 wymagające leczenia szpitalnego oraz 5 skategoryzowanych jako „inne".

W poniższej tabeli zawarte zostały odsetki rezygnacji pacjentów z badania *Toelle 2012* z uwzględnieniem przyczyny.

Tabela 30.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania (*Toelle 2012*)

Przyczyny rezygnacji	*Toelle 2012*	
	Obwodowa polineuropatia cukrzycowa N=4129	Ból pleców z komponentem neuropatycznym N=3215
	n (%)	n (%)
Ogółem	504 (11)	585 (15)
Brak skuteczności leczenia	86 (1,9)	130 (3,4)
Działania niepożądane	161 (3,5)	153 (4,0)
Przerwanie leczenia	36 (0,8)	37 (1,0)
Inne*	221 (4,1)	265 (9,6)

*w tym 3 zgony

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż najczęstszymi powodami rezygnacji z badania w obu analizowanych subpopulacjach były „inne" przyczyny oraz działania niepożądane. W trakcie trwania badania odnotowano 3 zgony w grupie pacjentów z bólem pleców z komponentem neuropatycznym oraz 1 zgon w grupie chorych z neuropatią cukrzycową.

Dane na temat częstości występowania działań niepożądanych raportowanych u ≥ 1% pacjentów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (*Toelle 2012*)

Działania niepożądane	*Toelle 2012*	
	Obwodowa polineuropatia cukrzycowa N=4633	Ból pleców z komponentem neuropatycznym N=3800
	n (%)	n (%)

Działania niepożądane	*Toelle 2012*	
	Obwodowa polineuropatia cukrzycowa N=4633	Ból pleców z komponentem neuropatycznym N=3800
	n (%)	n (%)
Ogółem	249 (5,4)	282 (7,4)
Zawroty głowy	58 (1,3)	62 (1,6)
Zmęczenie	39 (0,8)	49 (1,3)
Senność	28 (0,6)	37 (1,0)

Analizując dane z tabeli, można stwierdzić, iż częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia pregabaliną pacjentów z bólem pleców z komponentem neuropatycznym oraz pacjentów z neuropatią cukrzycową była niska i wynosiła nieznaczne ponad 1%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy oraz zmęczenie.

W tabeli poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów, który nie ukończyli leczenia pregabaliną w ramach badań *NCT01220180* oraz *NCT00892008*.

Tabela 32.
Liczby i odsetki pacjentów wycofanych z badań (*NCT01220180 i NCT00892008*)

Przyczyna wycofania	*NCT01220180*	*NCT00892008*
	n (%)	
Rezygnacja w okresie follow-up	76 (1,82)	142 (6,23)
Nieokreślona	72 (1,72)	378 (16,59)
Działania niepożądane	35 (0,84)	37 (1,62)
Brak skuteczności leczenia	22 (0,53)	3 (0,13)
Zgon	1 (0,02)	5 (0,22)
Poddani randomizacji ale nie leczeni	1 (0,02)	-
Łącznie	207 (4,96)	565 (24,80)

Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano poważne działania niepożądane w czasie trwania leczenia, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane (*NCT01220180, NCT00892008*)

Działania niepożądane	*NCT01220180*	*NCT00892008*
	n (%)	
Nieżyt żołądka i jelit	1 (0,02)	-
Astenia	-	1 (0,04)
Niewydolność wielonarządowa	-	1 (0,04)

Działania niepożądane	NCT01220180	NCT00892008
	n (%)	
Odoskrzelowe zapalenie płuc	-	1 (0,04)
Zapalenie płuc	1 (0,02)	1 (0,04)
Rak piersi w stadium III	-	1 (0,04)
Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego	-	1 (0,04)
Przerzut nowotworowy	-	1 (0,04)
Nowotwór jelita grubego	1 (0,02)	-
Zawroty głowy	-	1 (0,04)
Nerwoból	-	1 (0,04)
Sedacja	-	1 (0,04)
Senność	-	1 (0,04)
Duszność	-	1 (0,04)

Poważne działania niepożądane zaobserwowano u 3 pacjentów w badaniu *NCT01220180* oraz u 7 pacjentów w badaniu *NCT00892008*. U niektórych chorych zanotowano więcej niż jedno poważne działanie niepożądane.

W tabeli poniżej zamieszczono liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano inne (poza poważnymi) działania niepożądane.

Tabela 34.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły inne działania niepożądane (*NCT01220180, NCT00892008*)

Działania niepożądane	NCT01220180	NCT00892008
	n (%)	
Zaburzenia ucha i błędnika	8 (0,19)	3 (0,13)
Zaburzenia oka	4 (0,10)	-
Zaburzenia żołądkowo – jelitowe	34 (0,81)	55 (2,41)
Zaburzenia ogólne	17 (0,41)	21 (0,92)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 (0,05)	-
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	4 (0,10)	1 (0,04)
Zaburzenie metabolizmu i odżywiania	4 (0,10)	3 (0,13)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 (0,02)	2 (0,09)
Zaburzenia układu nerwowego	160 (3,83)	248 (10,89)

Działania niepożądane	*NCT01220180*	*NCT00892008*
	n (%)	
Zaburzenia psychiczne	4 (0,10)	3 (0,13)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2 (0,05)	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2 (0,05)	1 (0,04)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 (0,02)	1 (0,04)
Zaburzenia serca	-	1 (0,04)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	1 (0,04)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	2 (0,09)
Zaburzenia naczyniowe	-	3 (0,13)

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia układu nerwowego (poniżej 4% w badaniu *NCT01220180* oraz blisko 11% w badaniu *NCT00892008*) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zaburzenia ogólne (< 1% w badaniu *NCT01220180* oraz > 2% w badaniu *NCT00892008*).

W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat rezygnacji bądź wykluczenia pacjentów z badania (*Anastassiou 2011*).

Tabela 35.
Liczby i odsetki pacjentów wycofanych z badania (*Anastassiou 2011/NCT00843284*)

Przyczyna wycofania z badania	n (%)
Wszystkie wycofania z leczenia	72 (10,42)
Zgony niezwiązane z leczeniem	3 (0,4)
Działania niepożądane związane z leczeniem	35 (5,1)
Brak skuteczności leczenia	5 (0,7)
Przyczyny niezwiązane z zastosowanym leczeniem	29 (4,2)

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniu *Anastassiou 2011*.

Tabela 36.
Działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu pregabaliny (*Anastassiou 2011 /NCT00843284*)

Działanie niepożądane		n (%^)
Poważne	**ogółem**	7* (1,01)
	związane z leczeniem	2 (0,29)

Działanie niepożądane		n (%^)
Ogółem		378 (54,70)
Związane z leczeniem		337 (48,77)
Działania niepożądane o ciężkim nasileniu		64** (9,26)
Związane z leczeniem (>5 % pacjentów) pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA	**Zaburzenia układu nerwowego**	146 (21,13)
	Zaburzenia ogólne	48 (6,95)
	Zaburzenia żołądkowo – jelitowe	35 (5,07)
Związane z leczeniem	**Zawroty głowy**	105 (15,20)
	Senność	63 (9,12)
	Nudności	22 (3,18)
	Obrzęk obwodowy	12 (1,74)
	Zmęczenie	11 (1,59)
	Wzrost apetytu	7 (1,01)
	Wymioty	6 (0,87)
	Astenia	5 (0,72)
	Zaburzenia chodu	5 (0,72)
	Ataksja	5 (0,72)
	Ból głowy	4 (0,58)

*włączając 3 zgony niezwiązane z zastosowanym leczeniem
**wszystkie pozostałe działania niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany
^obliczone na podstawie dostępnych danych

Wśród poważnych działań niepożądanych niezwiązanych z leczeniem wyróżniono: zmęczenie (u jednego pacjenta) oraz nudności, dysforia oraz astenia (u pozostałych chorych).

60,6% pacjentów (n=419) miało bardzo dobrą, a 22,7% (n=157) dobrą tolerancję na pregabalinę. Większość pacjentów (76,4%, n=528) kontynuowało leczenie pregabaliną po ostatniej wizycie. 5,1% pacjentów zrezygnowało z badania z powodu działań niepożądanych.

Celem badania *Fuzier 2013* było przedstawienie profilu bezpieczeństwa zgodnego z ADRs (ang. *adverse drugs reactions*) dla pregabaliny i gabapentyny. Działania niepożądane raportowane były

przez francuski *Pharmacovigilance Database System*. Okres raportowania działań niepożądanych wynosił od 15 stycznia 1995 do 31 grudnia 2006 roku.

Pomiędzy 1995 i 2008 rokiem francuski system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zidentyfikował 1333 przypadki działań niepożądanych tym 725 (54%) przypadków w grupie gabapentyny oraz 608 (46%) przypadków w grupie pregabaliny. W tym 2415 spodziewanych działań niepożądanych (1244 dla GBP oraz 1171 dla PGB).

Zaobserwowano zwiększone zużycie pregabaliny od 2006 roku, natomiast zużycie gabapentyny utrzymywało się na stałym poziomie. Odnotowano mniejszy odsetek poważnych działań niepożądanych w grupie pregabaliny (43,3%) w porównaniu do grupy otrzymującej gabapentynę (48,4%).

W trakcie 15-letniego raportowania działań niepożądanych łącznie odnotowano 22 zgony, które uznano jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem (5 w grupie PGB oraz 17 w grupie GBP; $p<0,05$). 9 z 17 zgonów w grupie GBP wystąpiło w podczas trwania ciąży lub odstawienia leku. 3 przypadki zgonu były związane z zaburzeniami układu krążenia, 2 przypadki z zaburzeniami hematologicznymi, 1 przypadek związany z reakcjami alergicznymi, 1 zgon z powodu zaburzeń wątroby, oraz 1 zgon z powodu powikłań neurologicznych.

5 zgonów w grupie pregabaliny związane było z: zaburzeniami wątroby (2 przypadki), zaburzeniami układu krążenia (2 przypadki) oraz zaburzeniami hematologicznymi (1 przypadek).

W tabeli poniżej zaprezentowano działania niepożądane, które wystąpiły podczas 15-letniego okresu trwania badania.

Tabela 37.
Działania niepożądane leku zarejestrowanego –ADR (*adverse drug reactions*) (*Fuzier 2013*)

Działania niepożądane	PGB N=608	GBP N=725
	n (%)	
Zaburzenia neuropsychiatryczne	214 (35,2)	211 (29,1)
Zaburzenia ze strony wątroby	35 (5,3)	90 (12,4)
Zaburzenia skórne	36 (5,9)	69 (9,5)
Zaburzenia hematologiczne	42 (6,9)	57 (7,9)
Reakcje alergiczne	23 (3,8)	53 (7,3)
Zaburzenia trawienne	27 (4,4)	26 (3,6)
Zaburzenia sercowo-oddechowe	36 (5,9)	25 (3,4)
Nieostre widzenie	18 (3,0)	22 (3,0)
Powiązane z ciążą	2 (0,3)	17 (2,4)
Obrzęki	38 (6,2)	17 (2,4)
Zaburzenia elektrolityczne	7 (1,2)	16 (2,2)

Działania niepożądane	PGB N=608	GBP N=725
	n (%)	
Zaburzenia nerek	29 (4,8)	14 (1,9)
Zaburzenia mięśniowe	18 (3,0)	9 (1,2)
Wzrost masy ciała	25 (4,1)	8 (1,1)
Związane z podawaniem leku	7 (1,2)	7 (1,0)
Zaburzenia seksualne	6 (1,0)	5 (0,7)
Inne	48 (7,8)	79 (10,9)

Do najczęstszych raportowanych działań niepożądanych w obu analizowanych grupach terapeutycznych zaliczono zaburzenia neuropsychiatryczne (35,2%-PGB oraz 29,1 %-GBP). W grupie gabapentyny ponad 2-krotnie częściej odnotowywano zaburzenia ze strony wątroby w porównaniu do grupy stosującej pregabalinę (12,4%vs 5,3%). Ponadto, w grupie PGB z dwukrotnie wyższą częstością odnotowywano zaburzenia nerek, wzrost masy ciała oraz obrzęki.

W poniższej tabeli zawarte zostały zaburzenia neuropsychiatryczne.

Tabela 38.
Zaburzenia neuropsychiatryczne *(Fuzier 2013)*

Zaburzenia neuropsychiatryczne	PGB N=214	GBP N=211
	n (%)	
Senność	49 (9,6)	41 (10,5)
Dezorientacja	43 (8,4)	28 (7,2)
Zawroty głowy	40 (7,8)	25 (6,4)
Upadki	21 (4,1)	0 (0,0)
Drżenie	19 (3,7)	0 (0,0)
Halucynacje	0 (0,0)	16 (4,1)
Niepokój	0 (0,0)	11 (2,8)
Agresja	4 (0,8)	8 (2,0)
Inne	335 (65,6)	262 (67,0)

Do najczęściej występujących zaburzeń neuropsychiatrycznych w obu analizowanych grupach terapeutycznych zaliczono senność, dezorientację oraz zawroty głowy. W grupie PGB raportowano także przypadki upadków oraz drżenia, przy czym nie odnotowano żadnego tego typu działania niepożądanego w grupie GBP. Halucynacje, niepokój oraz agresja rejestrowano wyłącznie w grupie GBP.

6.6.4. Case report (*Sendra 2011*)

W tabeli poniżej przedstawiono opis przypadku: *Sendra 2011.*

Tabela 39.
Opis bezpieczeństwa na podstawie opisów przypadków: *Sendra 2011*

Próba kliniczna	Opisy poszczególnych przypadków pacjentów	Wnioski
***Sendra 2011 (IV D)* [14]**	**Charakterystyka pacjenta i interwencji** W publikacji *Sendra 2011* opisano przypadek 59-letniego pacjenta z chłoniakiem komórek płaszcza (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*). 11 miesięcy wcześniej pacjent poddany został przeszczepowi szpiku pobranego od niespokrewnionego dawcy. Pacjent otrzymywał leczenie immunosupresyjne, zakończone 2 miesiące przed zakończeniem obserwacji. Ból neuropatyczny leczono pregabaliną w dawce początkowej 2 razy dziennie po 25 mg. **Wyniki** 14 dni po rozpoczęciu leczenia pregabaliną zaobserwowano obrzęk lewego stawu skokowego. Testy laboratoryjne wykazały istotny wzrost poziomu enzymów wątrobowych (AST 970 U/L, ALT 1582 U/L, GGT 510 U/L), LDH 917 U/L, CRP 0,63 mg/Dl ,fosfatazy zasadowej 488 U/L (zalecany zakres: 80-	W trakcie terapii pregabaliną możliwe jest wystąpienie hepatotoksyczności w postaci podwyższenia enzymów wątrobowych. Autorzy publikacji przeprowadzili dodatkowo wyszukiwanie w celu odnalezienia innych podobnych przypadków. Odnaleziono 2 publikacje opisujące case reports ostrego uszkodzenia wątroby po zastosowaniu pregabaliny. W pierwszej publikacji opisano przypadek sklasyfikowany jako najprawdopodobniej związany z zastosowaniem PGB. W drugim artykule przedstawiono 3 przypadki zgłoszone do Agencji

Próba kliniczna	Opisy poszczególnych przypadków pacjentów	Wnioski
	300 U/L), bilirubiny całkowej 1,1 mg/dL (zalecany zakres: 0,1-1 mg/dL), bilirubiny związanej 0,4 mg/dL (zalecany zakres: 0,1-0,2 mg/dL), kreatyniny 0,95 mg/dL. W dwa dni po przerwaniu leczenia pregabaliną zaobserwowano zmniejszenie obrzęku kostki oraz obniżenie poziomu enzymów wątrobowych. W 7, 26 dniach obserwacji notowano dalszy spadek poziomu enzymów wątrobowych, aż do wartości zalecanych (w 4 miesiącu po przerwaniu leczenia pregabaliną).	Produktów Medycznych w Szwecji. Wszystkie przypadki uznano jako najprawdopodobniej związane z leczeniem PGB. Należy podkreślić, iż odnotowane nieprawidłowości (hepatotoksyczność) nie zostały uwzględnione w ChPL dla preparatu Lyrica®

7. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Analiza porównawcza pregabaliny z gabapentyną w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 1 pierwotne prospektywne badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A), spełniające kryteria włączenia *Mishra 2012* z okresem obserwacji wynoszącym 4 tygodnie. Eksperyment bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną pregabaliny z gabapentyną w leczeniu pacjentów z z nowotworowym bólem neuropatycznym.

Pacjentów losowo przydzielono do dwóch grup terapeutycznych: pregabaliny podawanej w dawce od 150 mg/dzień do 600 mg/dzień oraz grupy otrzymującej gabapentynę podawanej w dawce od 900 mg/dzień do 1800 mg/dzień w 3 równych dawkach podzielonych.

W analizie zostały uwzględnione wyniki dla 60 pacjentów: 30 w grupie PGB oraz 30 w grupie GBP.

Ponadto, pacjenci mogli dodatkowo otrzymywać doraźnie lek przeciwbólowy-morfinę w postaci doustnej.

Średnia liczba punktów w skali VAS u pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym wynosiła około 7,5 pkt.

Skuteczność kliniczna

Poziom nasilenia bólu w skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale*)

W grupie pacjentów leczonych pregabaliną odnotowano mniejszy poziom nasilenia bólu w skali VAS niż w grupie otrzymującej gabapentynę po 4 tygodniach obserwacji

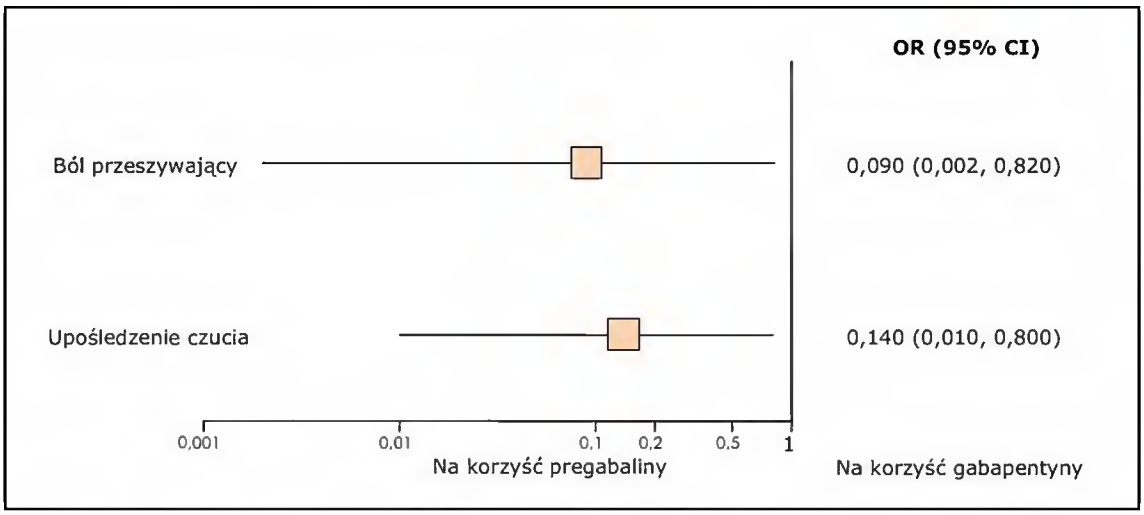
Obliczona różnica średnich końcowych wartości poziomu nasilenia bólu w skali VAS jest Istotna statystycznie na korzyść pregabaliny.

Ból przeszywający, upośledzenie czucia, allodynia i ból palący

W publikacji *Mishra 2012* oceniono odsetek pacjentów, u których odnotowano ból przeszywający, upośledzenie czucia, allodynię oaz ból palący po 4 tygodniach obserwacji.

Odnotowano mniejszy odsetek pacjentów z bólem przeszywającym oraz upośledzeniem czucia w grupie leczonej pregabaliną niż w grupie otrzymującej gabapentynę. Przeprowadzona analiza wykazała znamienność statystyczną na korzyść pregabaliny w ocenie bólu przeszywającego oraz upośledzenia czucia.

W obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowano spadek wystąpienia allodynii oraz bólu palącego.



Zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę

W badaniu *Mishra 2012* poddano ocenie zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę podczas trwania leczenia. Zarówno podczas 3 jak i 4 wizyty zaobserwowano znacznie mniejsze zużycie morfiny w grupie leczonej pregabaliną w porównaniu do grupy otrzymującej gabapentynę. Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała znamienności statystycznej wyniku.

Jednak w oparciu o przedstawione dane można stwierdzić, iż zastosowanie pregabaliny przyczynia się do tzw. *effect-sparing*, czyli obniżenia zapotrzebowania na morfinę.

Obliczenia statystyczne wykonane przez autorów publikacji *Mishra 2012* wykazały, znamienność statystyczną i kliniczną na korzyść pregabaliny dla zmniejszenia zapotrzebowania na morfinę.

Jakość życia oraz poziom satysfakcji z leczenia

Ocena stanu funkcjonowania pacjenta została oceniona za pomocą skali ECOG. Największą poprawę w punktacji w skali ECOG odnotowano w grupie leczonej PGB i była znamiennie statystyczna w porównaniu do grupy leczonej GBP (p=0,001).

Poziom satysfakcji z leczenia był porównywalny pomiędzy grupami terapeutycznymi (PGB vs GBP) po 1 tygodniu leczenia (2 wizyta). Po 4 wizycie największą poprawę w skali GSS zarejestrowano w grupie PGB.

Bezpieczeństwo

Rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych, działania niepożądane

Podczas 4-tygodniowego okresu obserwacji nie odnotowano żadnych przypadków rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych w obu analizowanych grupach terapeutycznych. Do głównych działań niepożądanych odnotowywanych podczas trwania badania należały zawroty głowy, senność, suchość w ustach, nudności oraz zaparcia. W grupie PGB większość pacjentów doświadczyła działań niepożądanych tylko stopnia łagodnego. W grupie GBP najczęstsze odnotowywane działania niepożądane podczas trwania badania były stopnia 2 i 3.

8. OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE Z GRADE

Tabela 40.
Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – skuteczność; PGB vs GBP (4-tygodniowy okres obserwacji) (*Mishra 2012*)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki[1,2,3,4]	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: poziom nasilenia bólu wg skali VAS							
Mishra 2012	Jednoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia*	krytyczna
punkt końcowy: ból przeszywający							
Mishra 2012	Jednoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: upośledzenie czucia (dyzestezja)							
Mishra 2012	Jednoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia*	ważna
punkt końcowy: allodynia							
Mishra 2012	Jednoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	1	średnia#*	ważna
punkt końcowy: ból palący							
Mishra 2012	Jednoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	1	średnia#*	ważna
punkt końcowy: zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę							
Mishra 2012	Jednoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia*	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki[1,2,3,4]	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: ocena sprawności pacjenta wg skali ECOG							
Mishra 2012	Jednoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	1	średnia#*	krytyczna
punkt końcowy: ocena satysfakcji z leczenia wg skali GSS							
Mishra 2012	Jednoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	1	średnia#*	krytyczna

[1]Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych;
[2] Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;
[3] Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana;
[4] Wykazanie zależności efektu od dawki;
#Wyniki przedstawiono opisowo;
^Brak liczby pacjentów poddanych analizie,
**zbyt mała populacja, krótki okres obserwacji

Tabela 41.
Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – bezpieczeństwo; PGB vs GBP (4-tygodniowy okres obserwacji) (*Mishra 2012*)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki[1,2,3,4]	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych							
Mishra 2012	Jednoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	niska#*	krytyczna
punkt końcowy: działania niepożądane							
Mishra 2012	Jednoośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	1	niska#*	ważna

[1]Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych
[2] Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym
[3] Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana
[4] Wykazanie zależności efektu od dawki
#Wyniki przedstawiono opisowo
^Brak liczby pacjentów poddanych analizie,
*Brak odsetka pacjentów, u których wystąpiły rezygnacje z powodu działań niepożądanych/działania niepożądane
**zbyt mała populacja, krótki okres obserwacji

9. WNIOSKI

9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badanie RCT (*Mishra 2012*)

Celem przeglądu jest odpowiedź na pytanie: czy stosowanie pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym jest skuteczniejsze i posiada „lepszy" profil bezpieczeństwa w porównaniu z gabapentyną?

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia do analizy głównej (*Mishra 2012*).

Porównanie pregabaliny z gabapentyną wykazało, że omawiany lek może przyczynić się do redukcji nasilenia bólu u pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym. Po 4 tyg. okresie obserwacji uzyskano znamienność statystyczną na korzyść pregabaliny.

Ponadto, istotne statystycznie wyniki na korzyść ocenianej interwencji uzyskano dla bólu przeszywającego oraz upośledzenie czucia po 4 tygodniach obserwacji.

Odsetek pacjentów z allodynią oraz bólem palącym znacząco obniżył się po 4 -tygodniowym okresie trwania badania w obu analizowanych grupach terapeutycznych.

Pregabalina przyczyniła się również do zmniejszenia zużycia morfiny podczas trwania badania. Należy zaznaczyć, iż zastosowanie opoidów związane jest z występowaniem licznych działań niepożądanych. Przeprowadzone obliczenia statystyczne przez autorów badania *Mishra 2012* wykazały, znamienność statystyczną i kliniczną na korzyść pregabaliny dla zmniejszenia zapotrzebowania na morfinę.

Po zakończeniu leczenia więcej pacjentów stosujących pregabalinę uzyskało poprawę w punktacji w skali ECOG oceniającej jakość życia i stan pacjenta niż u pacjentów leczonych gabapentyną.

Większość pacjentów stosujących pregabalinę była zadowolona z efektów leczenia. Po 4 wizycie największą poprawę w skali GSS zarejestrowano w grupie PGB. Ponadto, żaden z pacjentów z grupy PGB po 4 wizycie nie odpowiedział: „bardzo niezadowolony-GSS-5" lub „niezadowolony-GSS-4" z efektu leczenia.

W badaniu *Mishra 2012* wykazano, iż najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym leczonych pregabaliną były zawroty głowy, senność, suchość w ustach nudności oraz zaparcia. W grupie leczonej PGB większość pacjentów doświadczyła działań niepożądanych tylko stopnia łagodnego. W przypadku grupy GBP najczęstsze odnotowywane działania niepożądane podczas trwania badania były stopnia 2 i 3.

Reasumując, można stwierdzić, iż terapia pregabaliną skutecznie wpływa na redukcję nasilenia bólu. Pozwala również obniżyć zużycie morfiny, jest to szczególnie ważne mając na względzie liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem opoidów.

9.2. Wnioski z dodatkowych danych dotyczących skuteczności klinicznej pregabaliny

Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej została oparta na podstawie dwóch badań obserwacyjnych *Toelle 2012* oraz *Manas 2011*, oceniających zastosowanie pregabaliny w praktyce klinicznej w populacji pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym. Ponadto, przedstawiono 2 case reports (*Dzierżanowski 2010* i *Ciałkowska-Ryż 2012)*, opisujące pacjentów z nowotworem oraz jedno randomizowane otwarte badanie Raptis 2013 porównujące pregabalinę z fentanylem (lek przeciwbólowy z grupy opioidów) w populacji z neuropatycznym bólem nowotworowym.

W badaniu *Toelle 2012* zaobserwowano 30% redukcję bólu u ponad 80% pacjentów niezależnie od sposobu stosowania pregabaliny (monoterapia lub terapia wspomagająca). Ponadto, 50% redukcję bólu względem wartości wyjściowych odnotowano u 71% pacjentów stosujących pregabalinę w monoterapii oraz u 64% pacjentów przyjmujących pregabalinę jako terapia wspomagająca. Terapia pregabaliną przyczyniała się do zmniejszenia zaburzeń związanych ze snem oraz poprawy ogólnego samopoczucia.

Zbieżne wyniki uzyskano w badaniu *Manas 2011* w którym wykazano iż większą zmianę w średniej liczbie punktów w skali BPI-SF oceniającej natężenie bólu odnotowano w grupie PGB w porównaniu do grupy non-PGB. Pacjenci, którzy przyjmowali pregabalinę zgłaszali, znacząco mniej problemów ze snem oraz ich jakość życia również znacznie poprawiła się w porównaniu do pacjentów nieleczonych pregabaliną.

W 2 publikacjach *Dzierżanowski 2010* i *Ciałkowska-Ryż 2012* przedstawiających pacjentów z nowotworem, po zastosowaniu pregabaliny uzyskano pełną kontrolę bólu bez podawania dodatkowych dawek morfiny.

W badaniu Raptis 2013 wykazano istotnie wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia co najmniej 30% redukcji bólu w skali VAS w grupie pregabaliny w porównaniu z fentanylem. Ponadto stosowanie pregabliny wiązało się z większą redukcją bólu i wyższym prawdopodobieństwem satysfakcji z leczenia w ocenie pacjentów. Ze względu na inny, niż zdefiniowany w ramach PICO komparator, badania nie włączono do analizy głównej.

9.3. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że pregabalina podawana doustnie jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość odnotowanych działań niepożądanych związanych z leczeniem jest niska, w populacji dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym.

Zgodnie z ChPL do najczęściej występujących działań niepożądanych (≥ 1/10) zaliczono wystąpienie zawrotów głowy i senności. Często (≥ 1/100 do < 1/10) mogą wystąpić również takie działania niepożądane jak: zwiększenie apetytu, nastrój euforyczny, splątanie, drażliwość, zmniejszone libido, dezorientacja, bezsenność, ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenia, zaburzenia mowy, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, uspokojenie, zaburzenia równowagi, letarg, bóle głowy, nieostre lub podwójne widzenie, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcie, wzdęcia, zaburzenia erekcji, zaburzenia chodu, uczucie podobne do występującego po spożyciu alkoholu, zmęczenie, obrzęki, w tym obrzęki obwodowe, zwiększenie masy ciała. Z zaburzeń ogólnych odnotowuje się niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100): upadki, ucisk w klatce piersiowej, osłabienie, pragnienie, ból, złe samopoczucie i dreszcze. Działania niepożądane są zwykle łagodne lub umiarkowanie nasilone.

Informacje odnalezione na stronach internetowych FDA, EMA i URPL potwierdzają dane na temat profilu bezpieczeństwa zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lyrica®.

[redacted]

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla pregabaliny w oparciu o dane pochodzące z badań (obserwacyjnych, postmarketingowych oraz RCT: *Lampl 2010, Harmark 2011, NCT01220180, NCT00892008, NCT00380874, Toelle 2012, Anastassiou 2011, Saif 2010*) włączających pacjentów z bólem neuropatycznym oraz z bólem neuropatycznym w populacji pacjentów nowotworowych spowodowanym również, np. leczeniem nowotworu lub chorobą współistniejącą wykazała, iż najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zawroty głowy (~15-25%), senność (~10-22%), zmęczenie (~1-6%), powiększenie masy ciała (~5%), ból głowy oraz nudności. W przypadku większości chorych w czasie leczenia pregabaliną w średniej dziennej dawce ~300 mg, odnotowane działania niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany. Na podstawie włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa badań wnioskuje się, iż najczęstszą przyczyną rezygnacji bądź wykluczenia pacjentów z uczestnictwa w leczeniu pregabaliną były: przyczyny określone jako „inne" (w tym zgony), działania niepożądane oraz brak skuteczności leczenia. Wyniki badań obserwacyjnych oraz postmarketingowych, dotyczące bezpieczeństwa preparatu Lyrica® w terapii bólu neuropatycznego, potwierdziły profil

bezpieczeństwa pregabaliny określony w ChPL. Nie zidentyfikowano ponadto nasilenia działań niepożądanych w długim horyzoncie czasowym.

Pomiędzy 1995 i 2008 rokiem francuski system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zaobserwował, iż najczęstszymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu pregabaliny były zaburzenia hematologiczne, które uznano za poważne. W przypadku gabapentyny najczęściej raportowano zaburzenia ze strony wątroby.

Uwzględniony w niniejszej analizie *case report* (*Sendra 2011*) wykazał, że stosowanie pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego u pacjentów z nowotworem jest dobrze tolerowane.

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat Lyrica® stosowany w leczeniu bólu neuropatycznego można uznać za bezpieczną, dobrze tolerowaną terapię, częstość pojawiających się działań niepożądanych za niską, a ich charakter w większości jako łagodny oraz umiarkowany.

10. OGRANICZENIA

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi przeglądów systematycznych w ocenie ograniczeń należy uwzględnić cechy samej analizy, jakość dostępnych danych wejściowych oraz zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego [1].

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [2] analizowaną populację mają stanowić dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.

Powyższa populacja dotyczy wyłącznie pacjentów leczonych paliatywnie, w schyłkowej fazie życia. Wybrana populacja zawiera się w populacji określonej w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku oraz populacją włączoną do badania włączonego do niniejszej analizy głównej [3].

Zgodnie z ChPL dla preparatu Lyrica® leczenie pregabaliną można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę, podawanej w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, po 3-7 dniach dawkę można zwiększyć do 300 mg na dobę, a następnie w zależności od potrzeby, po kolejnych 7 dniach do maksymalnej dawki 600 mg na dobę

W związku z tym, wszystkie próby kliniczne, które oceniały pregabalinę w dawce innej niż określonej w ChPL zostały wykluczone z niniejszej analizy.

Dodatkowo, z analizy głównej, w momencie zidentyfikowania, zostałyby wyłączone badania: bez grupy kontrolnej, z nieadekwatną grupą kontrolną, bez randomizacji, przeprowadzone w schemacie grup skrzyżowanych (*cross-over*). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (zgodnie z wytycznymi AOTM). Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Należy podkreślić również fakt, iż autorzy raportu nie włączyli publikacji dostępnych w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych, ze względu na niemożliwą do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy głównej.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 próbę kliniczną (*Mishra 2012*) spełniającą kryteria włączenia do analizy głównej. Próba kliniczna bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną pregabaliny z gabapentyną, amitrypiliną i placebo u pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym. Okres obserwacji wynosił 4 tygodnie. W związku, iż analizowanym komparatorem w niniejszym raporcie jest gabapentyna w dalszej części uwzględniono wyłącznie wyniki dla porównania: pregabalina vs gabapentyna.

W badaniu *Mishra 2012* nie uwzględniono szczegółowych informacji na temat charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badania. Podano wyłącznie informacje, że do badania włączono pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym oraz przedstawiono wyłącznie dane

wyjściowe dotyczące cech klinicznych pacjenta (ocena bólu). Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [2] analizowaną populację mają stanowić dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym. Zatem populacja przedstawiona w próbie klinicznej *Mishra 2012* zawiera się w ww populacji docelowej.

Ponadto, ze względu na ograniczone dane odnośnie analizowanej populacji, zdecydowano, iż w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa przedstawione zostaną inne doniesienia naukowe dotyczące bezpieczeństwa omawianej interwencji z uwzględnieniem danych dla populacji rozszerzonej, czyli populacja pacjentów z bólem neuropatycznym indukowanym chemioterapią oraz pacjentów z bólem neuropatycznym.

10.1. Ograniczenia wyników

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne. Za główne punkty końcowe na poszczególnych etapach prowadzonej analizy uznano poziom nasilenia bólu w skali VAS, ból palący, ból przeszywający, allodynię, upośledzenie czucia, jakość życia i stan pacjenta oraz działania niepożądane. Decyzję o uznaniu w/w parametrów za punkty końcowe podjęto w oparciu o doniesienia literaturowe, oraz w związku z faktem, że w badaniach włączonych do niniejszego opracowania wszystkie one stanowiły kluczowe punkty oceny bólu i obrazowały skuteczność terapii zastosowanej w leczeniu nowotworowego bólu neuropatycznego. Dodatkowo, wybór punktów końcowych został potwierdzony przez ekspertów medycznych. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych ból powinien być oceniany również za pomocą skali NRS, autorzy niniejszego przeglądu przedstawili dodatkowo w dyskusji dane z publikacji *Toelle, 2012* w której ból oceniany był na podstawie ww. skali.

Dla punktów końcowych: poziom nasilenia bólu w skali VAS, ból przeszywający oraz upośledzenie czucia (dyzestezja), autorzy raportu postanowili przedstawić wyniki uwzględniając populację ITT (podejście konserwatywne). Dla pozostałych punktów końcowych nie przedstawiono wystarczających (precyzyjnych) danych umożliwiających przeprowadzenie dodatkowych obliczeń statystycznych. Wyniki dotyczące analizowanych punktów końcowych przedstawiono w sposób opisowy.

Ze względu na brak wystarczających danych niemożliwe było stwierdzenie czy analiza ITT w badaniu *Mishra 2012* została zachowana. Dla punktów końcowych: poziom nasilenia bólu w skali VAS, ból przeszywając, upośledzenie czucia (dyzestezja) oraz zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę przyjęto podejście konserwatywne czyli wyniki podano na wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do badania.

Ograniczeniem badania była wielkość jego populacji. 30 dorosłych pacjentów przydzielono losowo do grupy stosującej pregabalinę a 30 pacjentów do grupy otrzymującej gabapentynę. Uważa się, że jest to względnie mała liczba pacjentów, pozwalająca na ekstrapolowanie wyników otrzymanych dla tej grupy na populację generalną oraz wyciąganie rzetelnych wniosków. Ponadto, okres obserwacji badania wynosił tylko 4 tygodnie. Mając powyższe na uwadze, iż przedstawiony

czas w badaniu *Mishra 2012* jest niewystarczający do oceny skuteczności leku Lyrica® oraz liczba pacjentów w badaniu RCT była niewielka dodatkowo w dyskusji uwzględniono, dane z dwóch badań obserwacyjnych o dłuższym horyzoncie czasowym: 6 tygodni (345 pts) *Toelle 2012* oraz 8 tygodni (N=162) *Manas 2011.*

Autorzy niniejszego raportu zauważyli pewne nieścisłości pomiędzy wynikami przedstawionymi w sposób graficzny, a wynikami przedstawionymi opisowo dla punktu końcowego: zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę. Należy, zatem wziąć pod uwagę, iż wnioskowanie na podstawie tych danych może być ograniczone.

We włączonym badaniu *Mishra 2012* czasie trwania obserwacji dozwolone było stosowanie leku doraźnego: morfiny w postaci doustnej. Zastosowanie leków dodatkowych może prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu.

Z uwagi na fakt, iż dodatkowe leczenie jest przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych, ww. ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników oraz nie powoduje prze- lub niedoszacowania uzyskanych efektów terapeutycznych w obrębie porównywanych interwencji.

W badaniu *Mishra 2012* nie uwzględniono szczegółowych informacji na temat charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badania. Przedstawiono wyłącznie dane wyjściowe dotyczące cech klinicznych pacjenta (ocena bólu). Brak powyższych informacji nie pozwala stwierdzić czy analizowane w badaniu grupy terapeutyczne są jednorodne pod względem większości ocenianych cech demograficznych.

W publikacji *Mishra 2012* nie podano precyzyjnej informacji na temat utajnienia procesu randomizacji (*allocation concleament*). Należy mieć na uwadze fakt, iż badania z brakiem utajnienia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanej interwencji.

11. DYSKUSJA

11.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla preparatu Lyrica® (pregabalina) nie zastosowano limitów dotyczących interwencji alternatywnej, jednostki chorobowej (nowotworowy ból neuropatyczny) oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (artykułów poglądowych, przeglądów systematycznych, opracowań i metaanaliz dostępnych w medycznych serwisach internetowych), które po selekcji analizowano w postaci pełnych tekstów. Przeprowadzono również wyszukiwanie badań niepublikowanych oraz badań „w toku". W tym celu przeszukano rejestry badań klinicznych tj. *www.clinicaltrial.gov*. Celem identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z Producentami omawianego w niniejszej analizie leku.

Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (zgodnie z wytycznymi AOTM). Wprowadzenie tego typu ograniczenia niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Należy jednak podkreślić, iż po analizie pełnych tekstów, nie wyłączono żadnej publikacji z powodu języka, w jakim opublikowano doniesienie.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego, niezależnie przez 2 osoby do dn. 14 lutego 2013 r. zidentyfikowano 1 pierwotne badanie kliniczne *Mishra 2012* spełniające kryteria włączenia do analizy głównej niniejszego raportu.

Celem analizowanej próby klinicznej była ocena efektywności klinicznej pregabaliny (Lyrica®) w porównaniu z gabapentyną, w leczeniu bólu neuropatycznego wywołanego procesem nowotworowym.

Ponadto, w procesie wyszukiwania odnaleziono 10 badań, które zostały zaprezentowane w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa (*Lampl 2010, Harmark 2011, NCT01220180, NCT00892008, NCT00380874, Toelle 2012, Anastassiou 2011, Saif 2010, Sendra 2011, Fuzier 2013)* oraz w dodatkowej ocenie skuteczności klinicznej pregabaliny (*Manas 2011, Toelle 2012, Dzierżanowski 2010, Ciałkowska-Ryż 2012*).

11.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1].

W oparciu o większość zagranicznych zaleceń, m.in. *European Federation of Neurological Societies, Canadian Pain Society, ESMO Clinical Recommendations* rekomenduje się stosowanie pregabaliny i gabapentyny (z grupy leków przeciwdrgawkowych) w pierwszej linii leczenia oraz amitryptyliny (należącej do leków przeciwdepresyjnych) w pierwszej lub drugiej linii leczenia wspomagającego w bólu neuropatycznym, także u pacjentów z nowotworami [4, 5]. Według *Polskich Wytycznych dotyczących leczenia bólu neuropatycznego* standardem jest podawanie pregabaliny, gabapentyny i amitryptyliny w postaci leczenia uzupełniającego w terapii bólu neuropatycznego u pacjentów z nowotworami [6].

Źródła literaturowe poparte opinią ekspertów medycznych wskazują na to, iż pozostałe leki z grupy leków przeciwdrgawkowych, takie jak karbamazepina, okskarbazepina, kwas walproinowy zgodnie z aktualnymi rekomendacjami leczenia bólu neuropatycznego zaliczane są do grupy leków trzeciej linii i zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie tolerują (z racji niemożliwych do zaakceptowania działań ubocznych) lub nie odpowiadają w satysfakcjonującym stopniu (niewystarczająca skuteczność kliniczna) na leki z pierwszej i drugiej linii [3, 6, 7, 8, 9]. Natomiast amitryptylina należy do innej grupy terapeutycznej „leki przeciwdepresyjne" i charakteryzuje się odmiennym profilem bezpieczeństwa niż pregabalina. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych leki przeciwdepresyjne stosowane są w pierwszej linii leczenia bólu neuropatycznego jako terapia adjuwantowa, niezależnie od etiologii bólu. Ich stosowanie jest jednak ograniczone ze względu na działania niepożądane dotyczące głównie układu sercowo-naczyniowego. Leki przeciwdrgawkowe są pod tym względem znacznie lepiej tolerowane przez pacjentów [7].

W oparciu o przeanalizowane informacje na temat standardów leczenia nowotworowego bólu neuropatycznego, opinii ekspertów medycznych zebranych na podstawie badania ankietowego oraz po uwzględnieniu wytycznych AOTM adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji (pregabalina w postaci preparatu *Lyrica®*) jest gabapentyna.

11.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną

populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [2] analizowaną populację mają stanowić dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.

Powyższa populacja dotyczy wyłącznie pacjentów leczonych paliatywnie, w schyłkowej fazie życia. Wybrana populacja zawiera się w populacji określonej w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku oraz populacją włączoną do badania włączonego do niniejszej analizy głównej. [3]

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Wybór punktów końcowych został oparty na podstawie materiałów zamieszczonych na stronach agencji EMA (*Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain; CPMP/EWP/252/03 Rev. 1, London, 24 January 2007)* [10], zgodnie z wytycznymi *Health Care Guideline: Assessment and Management of Chronic Pain* [11] i *Assessment of Cancer-Related Neuropathy and Neuropathic Pain* [12] oraz opinii ekspertów medycznych.

We włączonej próbie klinicznej analizowano takie punkty końcowe jak: poziom nasilenia bólu w skali VAS, ból palący, ból przeszywający, allodynię, upośledzenie czucia, jakość życia i stan pacjenta oraz działania niepożądane.

Ze względu, iż zgodnie z opinią ekspertów medycznych ból powinien być oceniany również za pomocą skali NRS, autorzy niniejszego przeglądu przedstawili dodatkowo w dyskusji dane z publikacji *Toelle, 2012* w której ból oceniany był na podstawie ww. skali.

We włączonym do analizy eksperymencie klinicznym pacjentów przydzielono do 2 grup terapeutycznych: pregabaliny podawanej w dawce od 150 mg/dzień do 600 mg/dzień oraz grupy otrzymującej gabapentynę podawanej w dawce od 900 mg/dzień do 1800 mg/dzień w 3 równych dawkach podzielonych.

Zgodnie z informacją zawartą w ChPL dla substancji czynnej jaką jest gabapentyna maksymalna dobowa dawka leku podawana u pacjentów z bólem neuropatycznym wynosi 3600 mg. Jednak w opinii ekspertów medycznych stosowanie dawek wyższych gabapentyny u pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym często powoduje działania niepożądane. Podkreślono, iż należy brać pod uwagę fakt, że większość chorych na nowotwór jest wyniszczonych i stąd wyższe dawki mogą potęgować objawy niepożądane. Potwierdzono, iż zastosowanie niższych dawek gabapentyny jest wystarczające w leczeniu pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym.

Zastosowane dawki analizowanych leków (PGB vs GBP) są zgodne z opinią ekspertów oraz zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych.

Zarejestrowany okres obserwacji w analizowanej próbie klinicznej *Mishra 2012* wynosił 4 tygodnie. W pierwszym tygodniu oceniano wartości wyjściowe *–baseline characteristics,* przy

czym należy zaznaczyć, iż pierwszy tydzień stanowił obserwację pacjentów bez podawania analizowanych leków. Oznacza to, iż wyniki przedstawione są po 4 tygodniach trwania badania, ale tylko po 3 tygodniach leczenia. Mając na uwadze, iż przedstawiony czas w badaniu *Mishra 2012* jest niewystarczający do oceny skuteczności leku Lyrica®. Dodatkowo w dyskusji uwzględniono, dane z dwóch badań obserwacyjnych o dłuższym horyzoncie czasowym: 6 tygodni (*Toelle 2012*) oraz 8 tygodni (*Manas 2011).*

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż długość okresu leczenia, zastosowany schemat leczenia pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają wystarczające odniesienie do populacji generalnej.

11.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy badanie (*Mishra 2012*) oznaczone zostało numerem II A co oznacza, że stanowi poprawnie zaprojektowaną kontrolną próbę kliniczną z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach i podwójnym zaślepieniem ograniczającym wpływ czynników psychologicznych podczas oceny skuteczności terapii.

Publikacji włączonej do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynnik wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Badanie *Mishra 2012* otrzymało 4 punkty na 5 możliwych do zdobycia, z uwagi na brak opisu zastosowanego podwójnego maskowania.

W analizowanej próbie klinicznej *Mishra 2012* zastosowano podwójne maskowanie próby (*double-blind*). W publikacji zawarto informację, iż celem utajenia rodzaju wdrażanej interwencji, leki przygotowywano w jednakowej postaci farmaceutycznej (żelatynowe kapsułki).

Ze względu na brak wystarczających danych niemożliwe było stwierdzenie czy analiza ITT w badaniu *Mishra 2012* została zachowana. Dla punktów końcowych: poziom nasilenia bólu w skali VAS, ból przeszywając, upośledzenie czucia (dyzestezja) oraz zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę przyjęto podejście konserwatywne czyli wyniki podano na wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do badania.

Autorzy publikacji nie przedstawili również informacji, czy dokonano utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć, zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być nieznacznie przeszacowane.

Siła dowodów dla Istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badanie kliniczne jest ograniczona ze względu na: brak charakterystyk wyjściowych pacjentów włączonych do badania, brak podania informacji o utracie pacjentów z badania, brak opisu kalkulacji próby, brak odsetka pacjentów z działaniami niepożądanymi.

Należy podkreślić, iż w celu uzupełnienia brakujących danych, autorzy niniejszego raportu próbowali skontaktować się autorami badania *Mishra 2012*.

11.5. Dyskusja z innymi przeglądami systematycznymi

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, nie odnaleziono przeglądów systematycznych, w których oceniano efektywność kliniczną pregabaliny u pacjentów z bólem neuropatycznym wywołanym procesem nowotworowym.

11.6. Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej

11.6.1. *Toelle 2012 [1]*

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono publikację *Toelle 2012,* w której przedstawiono badanie obserwacyjne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania pregabaliny w praktyce klinicznej z okresem obserwacji równym 6 tygodni. Pacjentów z bólem neuropatycznym leczono pregabaliną w dawce 150-600 mg/dzień. W opracowaniu przedstawiono analizę w podgrupach pacjentów: z obwodową polineuropatią cukrzycową (DPN, n = 4633), neuropatycznym bólem pleców (n = 3800) oraz nowotworowym bólem neuropatycznym (n = 345). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione w rozdziale *„Dodatkowa ocena bezpieczeństwa".* Poniżej przedstawiono wyniki wyłącznie dla populacji pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym, która jest zgodna ze wskazaniem dla analizowanego preparatu Lyrica®.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania *Toelle 2012.*

Tabela 42.
Charakterystyka badania (*Toelle 2012*)

Badanie	*Toelle 2012*
Rodzaj badania	Otwarte, wieloośrodkowe
Kraj	Niemcy, standardowa opieka ambulatoryjna
Okres obserwacji	6 tygodni
Dawkowanie	▪ PGB: 150-600mg/dzień w monoterapii lub dodawana do stosowanego leczenia wg ChPL
Populacja	Dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym: • Pacjenci z polineuropatią cukrzycową; • Pacjenci z bólem pleców • Pacjenci z nowotworowym bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

W tabeli poniżej przedstawiono c charakterystykę pacjentów włączonych do badania.

Tabela 43.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów *(Toelle 2012)*

Parametr		*Toelle 2012 (II A)*
		PGB
Liczebność populacji, N		345
Średni wiek w latach, (SD)		62 (12)
Kobiety		169 (50)
Czas od pierwszego rozpoznania bólu neuropatycznego	**Średni czas w latach (SD)**	2,2 (3,6)
	Ból sporadyczny, n (%)	95 (33)
	Ból przewlekły, n (%)	193 (67)
	Średnia liczba punktów w skali NRS, (SD)	7,0 (1,7)
	Pregabalina stosowana w monoterapii, n (%)	151 (44)
	Wcześniejsze leczenie gabapentyną, n (%)	37 (11)

Łącznie do badania włączono 345 pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym. Średni wiek pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym wynosił 62 lata. Średni czas od zdiagnozowania bólu neuropatycznego wynosił 2,2 roku. Średnia dawka PGB wynosiła 250 mg/dzień, w tym w monoterapii 230 mg/dzień oraz 266 mg/dzień w przypadku dodawania PGB do istniejących środków przeciwbólowych. 21% pacjentów przyjmowało dawkę >300 mg/dzień w momencie ostatniej wizyty.

Na każdej wizycie pacjent został poproszony o określenie poziomu nasilenia bólu wg 11-punktowej skali NRS (ang. *numerical rating scale*), gdzie 0 oznacza brak bólu, natomiast 10 oznacza najgorszy wyobrażalny ból. Wyniki dla oceny nasilenia bólu zostały przedstawione dla 6 tygodniowego okresu obserwacji.

Średnia liczba punktów w skali NRS zmalała po 6 tygodniach leczenia pregabaliną. Autorzy badania zaznaczyli, iż spadek liczby punktów był znamienny statystycznie względem wartości wyjściowej. Średnia zmiana liczby punktów w skali NRS względem wartości wyjściowej wynosiła -3,8 (0,11).

Odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali przynajmniej ≥ 30% lub ≥ 50 redukcję liczby punktów w skali NRS po 6 tyg. obserwacji względem wartości wyjściowych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach obserwacji (*Toelle 2012*)

Odpowiedź na leczenie		*Toelle 2012* N=343 % pacjentów
30%	Ogółem	85%
	PGB w monoterapii	84%
	PGB jako terapia wspomagająca	85%
50%	Ogółem	67%
	PGB w monoterapii	71%
	PGB jako terapia wspomagająca	64%

Po 6 tygodniach leczenia pregabaliną odnotowano redukcję bólu u 55% pacjentów. Zaobserwowano 30% redukcję bólu u ponad 80% pacjentów niezależnie od sposobu stosowania pregabaliny (monoterapia lub terapia wspomagająca). Ponadto, 50% redukcję bólu względem wartości wyjściowych odnotowano u 71% pacjentów stosujących pregabalinę w monoterapii oraz u 64% pacjentów przyjmujących pregabalinę jako terapia wspomagająca.

W publikacji *Toelle 2012* przedstawiono informacje dotyczące odsetka pacjentów z bólem łagodnym umiarkowanym i silnym po 6 tygodniach obserwacji. Ból został zdefiniowany według 10-stopniowej skali, gdzie ból łagodny lub brak bólu był definiowany, jako uzyskanie 0-3 punktów, ból umiarkowany: 4-6 punktów oraz silny ból: 7-10 punktów.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 45.
Procent pacjentów z bólem łagodnym, umiarkowanym, silnym po 6 tygodniach obserwacji (*Toelle 2012*)

Parametr	Interwencja	*Toelle 2012* N=345	
		% pacjentów z bólem na początku badania	% pacjentów z bólem po 6 tyg. obserwacji
Ból łagodny	PGB	3	62
Ból umiarkowany		34	32
Ból silny		64	6

Najczęściej występującym bólem rejestrowanym na początku badania był ból silny, który występował u około 64% pacjentów. Po 6 tygodniach obserwacji u ponad 60% pacjentów odnotowano wyłącznie ból łagodny lub brak bólu, tylko u 6% pacjentów wystąpił ból silny.

Ponadto, autorzy badania *Toelle 2012* ocenili odsetek pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i silnymi zakłóceniami snu spowodowanymi występowaniem nowotworowego bólu neuropatycznego. U każdego pacjenta oceniono, w jakim stopniu ból może zakłócać sen.

Analizowany punkt końcowy został opisany wg. 11-stopniowej skali NRS (od 0=brak pogorszenia do 1=poważne pogorszenie). Łagodne zaburzenia snu zostały zdefiniowano jako uzyskanie 0-3 punktów, umiarkowane zaburzenia snu: 4-6 punktów oraz silne zaburzenia snu: 7-10 punktów.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej

Tabela 46.
Procent pacjentów z łagodnym, umiarkowanym, silnym zaburzeniem snu spowodowanym nowotworowym bólem neuropatycznym po 6 tygodniach obserwacji względem wartości wyjściowych (*Toelle 2012*)

Parametr	Interwencja	*Toelle 2012* N=345	
		% pacjentów z zakłóceniami snu na początku badania	% pacjentów z zakłóceniami snu po 6 tyg. obserwacji
Łagodne zaburzenia snu	**PGB**	18	73
Umiarkowane zaburzenia snu		27	21
Silne zaburzenia snu		55	6

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż po 6 tygodniach obserwacji zarejestrowano u ponad 70% pacjentów łagodne zaburzenia snu po zastosowaniu pregabaliny.

Za pomocą kwestionariusza Pittsburgh (ang. *Pittsburgh Sleep Quality Index* - PSQI) dokonano oceny różnych aspektów zaburzeń snu. PSQI pozwala na ocenę 7 parametrów snu: subiektywną jakość snu, czas zasypiania, długość snu, efektywność snu, zachowanie ciągłości snu, zażywanie środków nasennych oraz zmęczenie w ciągu dnia. Opis skali został przedstawiony w rozdziale12.3

W tabeli poniżej zebrane zostały informacje dotyczące ww punktu końcowego.

Tabela 47.
Procent pacjentów z łagodnym, umiarkowanym, silnym zakłóceniem snu spowodowanym nowotworowym bólem neuropatycznym po 6 tygodniach obserwacji względem wartości wyjściowych (*Toelle 2012*)

Parametr	Interwencja	*Toelle 2012* N=63	
		Średnia liczba punktów w skali PSQL na początku badania, (SD)	Średnia liczba punktów w skali PSQL po 6 tyg. obserwacji, SD
Zaburzenia snu w skali PSQI	**PGB**	11,9 (5,1)	6,7 (3,8)

Poprawę średniej liczby punktów w skali PSQI względem wartości wyjściowych odnotowano u 44% pacjentów. Średnia liczba punktów w skali PSQI zmalała z 11,9 do 6,7 punktów po 6 tygodniach obserwacji. Ponadto, odsetek pacjentów z zaburzeniami snu zdefiniowany jako uzyskanie >5 punktów w skali PSQI zmalał z 87% do 57%.

Dodatkowo, u pacjentów oceniono dobre samopoczucie „*well-being*", gdzie zapytano chorych jak często w ostatnim tygodniu czuli się: 1) spokojni i zrelaksowani, 2) pełni energii, 3) zniechęceni lub smutni". Dobre samopoczucie zostało przedstawione za pomocą 6-stopniowej skali Likerta., gdzie 1 punkt- zawsze, natomiast 6 punktów- nigdy.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 48.
Dobre samopoczucie *„well-being"* po 6 tyg. obserwacji(*Toelle 2012*)

Parametr	Interwencja	*Toelle 2012*	
		% pacjentów początku badania	% pacjentów 6 tyg. obserwacji
Spokojni i zrelaksowani	**PGB**	20,7	63,3*
Pełni energii		8,5	43,9**
Zniechęceni lub smutni		66,7	31,0^

*N=343; **N=342; ^N=345

Odsetek pacjentów, u których dobre samopoczucie definiowane jako *„pełnia energii"* wzrósł z 8,5% do 43,9% po 6 tygodniach leczenia pregabaliną. Gorsze samopoczucie definiowane jako *„zniechęcenie lub smutek"* zmalało u ponad połowy chorych po 6 tyg. obserwacji z 66,7% do 31%.

Biorąc powyższe informacje pod uwagę, można stwierdzić, iż zastosowanie pregabaliny w praktyce klinicznej u pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym przyczynia się do zmniejszenia poziomu nasilenia bólu, zaburzeń snu oraz poprawy ogólnego samopoczucia *„well-being"*. Ponadto podano informacje, iż ponad 80% pacjentów była *„bardzo zadowolona"* bądź *„zadowolona"* z działania pregabaliny.

11.6.2. *Manas 2011 [2]*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikację *Manas 2011*, która stanowiła analizę post-hoc do prospektywnego, wieloośrodkowego badania *Manas 2011a* przeprowadzonego w celu oceny częstości występowania bólu neuropatycznego u pacjentów chorych na nowotwór odwiedzających jednostki radioterapii onkologicznej. Łącznie 273 pacjentów wcześniej nieleczonych pregabaliną zidentyfikowano z oryginalnej kohorty i dane tych pacjentów analizowano następnie w porównaniu do wyników w grupie chorych, którzy rozpoczęli terapię pregabaliną w dowolnym momencie podczas 8-tygodniowego okresu obserwacji (N=162) oraz pacjentów, którzy nie byli leczeni pregabaliną: non-PGB (N=111).

Najczęstszą przyczyną wystąpienia bólu neuropatycznego był sam guz (68% w grupie: non-PGB oraz 77 % w grupie PGB). Średnia dawka PGB wyniosła 144,9 (SD: 84,9) mg/dzień.

Głównymi punktami końcowymi branymi pod uwagę była jakość życia oceniana w skali SF-12 (PCS i MCS), zaburzenia snu za pomocą skali *The Medical Outcomes Study Sleep Scale (*MOS-Sleep) oraz poziom nasilenia bólu oceniany za pomocą skali oceny natężenia i wpływu bólu na codzienne życie *-Brief Pain Inventory – Short Form* – (BPI-SF). Szczegółowy opis skal w załączniku 12.3. Pomiaru analizowanych punktów końcowych dokonywano podczas pierwszej wizyty oraz po 8 tygodniach dniach obserwacji.

Wyniki dla ww. punktów końcowych przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Średnia zmiana liczby punktów w skalach: 8PI-SF, MOS, SF-12 po 8 tygodniach względem wartości wyjściowych *(Manas 2011)*

Parametr		*Manas 2011*		
		Średnia liczba punktów po 8 tyg. obserwacji względem wartości wyjściowych		Różnica średnich zmian (95% CI)
		PGB	non-PGB	
Skala BPI-SF	Natężenie bólu	-3,1	-2,2	-1 (-1,5; -0,5)*
	Wpływ bólu na aktywność	-2,7	-2,0	-0,7 (-1,3; -0,1)^
Skala MOS	Całkowity wskaźnik zaburzeń snu	-13,9	-7,3	-6,6 (-10,3; -2,9)**
Skala SF-12	PCS	6,3	3,7	2,6 (0,2; 4,9)^
	MCS	6,0	4,0	2,0 (-0,9; 4,8)**

*p<0,001; **p<0,01; ^p<0,05
PCS-sumaryczna komponenta fizyczna, MCS-sumaryczna komponenta zdrowia psychicznego

Przeprowadzona analiza statystyczna przez autorów publikacji *Manas 2011* wykazała, iż większą zmianę w średniej liczbie punktów w skali BPI-SF oceniającej natężenie bólu odnotowano w grupie PGB w porównaniu do grupy non-PGB (p<0,001). Ponadto, pacjenci którzy przyjmowali pregabalinę zgłaszali, znacząco mniej problemów ze snem oceniane w skali MOS (p<0,01) oraz ich jakość życia określona w skali SF-12 (komponenty PCS, MCS) również znacznie poprawiła się w porównaniu do pacjentów nieleczonych pregabaliną (odpowiednio: PCS, p<0,05 oraz MCS, p<0,001).

Zauważono, iż na początku badania znacznie większy odsetek pacjentów nieleczonych pregabaliną był zadowolony z leczenia niż odsetek chorych przyjmujących pregabalinę (23,3% vs. 5%; p<0,0001). W 8 tygodniu obserwacji sytuacja uległa zmianie 92,6% pacjentów z grupy PGB było zadowolonych z leczenia, natomiast w grupie non-PGB 78,9% chorych (p<0,0024)

11.6.3. *Dzierżanowski 2010 [3]*

W publikacji *Dzierżanowski 2010* analizowano przypadek 39-letniego pacjenta z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B z limfocytów aktywowanych (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma). Po wykluczeniu z leczenia przeciwnowotworowego pacjent został objęty domową opieką paliatywną. Pomimo leczenia przeciwbólowego u pacjenta zanotowano występowanie bólu o różnym charakterze w: podbrzuszu, śródbrzuszu i nadbrzuszu, prawej kończynie dolnej. U pacjenta zaobserwowano wyniszczenie nowotworowe, umiarkowany stopień odwodnienia, badanie morfologii krwi wykazało pancytopenię z neutropenią.

W ramach leczenia przeciwbólowego podawano: fentanyl (100 µg/godz.), morfinę (40 mg p.o. w bólu epizodycznym), pregabalinę (150 mg/dobę), klomipraminę SR (75 mg/dobę) oraz deksametazon (4 mg/dobę p.o.) i paracetamol (3 g/dobę).

W leczeniu bólu neuropatycznego u pacjenta z nowotworem politerapia z zastosowaniem leku opioidowego, przeciwdrgawkowego (pregabliny) oraz trójcyklicznego leku przeciwdepresyjnego skutecznie wyeliminowała epizody bólu oraz prowadziła do zmniejszenia dawek opioidów. W tym wypadku efekt pojawił się już w pierwszych dniach od rozpoczęcia leczenia pregabaliną, a dawka 150 mg/dobę okazała się bardzo skuteczna i nie było konieczności jej zwiększania. Podkreślono, że udało się zmniejszyć dawkę opoidów o około 1/3 przy lepszym efekcie przeciwbólowym.

11.6.4. *Ciałkowska-Rysz 2012 [4]*

W publikacji *Ciałkowska-Rysz 2012* przedstawiono przypadek 63-letniego pacjenta z rakiem odbytnicy w IV stopniu zaawansowania z przerzutami do płuc, wątroby i kości, który został skierowany do Poradni Medycyny Paliatywnej z powodu silnych dolegliwości bólowych. U mężczyzny natężenie bólu oceniono w skali NRS na 7 punktów w chwili badania. U chorego wystąpił ból charakterze przeszywającym, zlokalizowany w okolicy krzyżowej, promieniujący do lewego pośladka i uda oraz o charakterze pieczenia, „parzenia", „gorąca" w odbytnicy.

W chwili przyjęcia do poradni chory leczony był morfiną o kontrolowanym uwalnianiu w dawce 120 mg/dobę oraz doraźnie przyjmował morfinę krótko działającą 20 mg 4–5 razy na dobę. W czasie 1 wizyty dokonano zmiany morfiny na oksykodon oraz włączono gabapentynę (dawka początkowa 900 mg) oraz pozostawiono morfinę krótkodziałającą (lek doraźny).

Po zastosowanym leczeniu nie uzyskano satysfakcjonującej poprawy oraz wystąpiła senność i zaparcia, w związku z czym pacjentowi zaproponowano zmianę gabapentyny na pregabalinę w dawce 75 mg 2 razy na dobę ,gdzie następnie podczas kolejnej wizyty została zwiększona do 150 mg 2 razy dziennie. Po zastosowaniu pregabaliny uzyskano pełną kontrolę bólu bez podawania dodatkowych dawek morfiny. Ponadto, zaznaczono, że w trakcie terapii pregabaliną ustąpiły objawy senności u pacjenta.

11.6.5. *Raptis 2013 [5]*

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono publikację *Raptus 2013*, w której przedstawiono wyniki randomizowanego badania bezpośrednio porównującego pregabalinę z fentanylem, lekiem z grupy opioidów, w 28-dniowym horyzoncie czasowym. Pacjentów przydzielono losowo do jednej z dwóch grup: pregabaliny w dawce 150-600 mg/dzień lub fentanylu w dawce 25-150 µg/godz. Do badania włączono 120 pacjentów sklasyfikowanych na drugim poziomie w trójstopniowej drabinie analgetycznej WHO; oporni na leczenie kodeiną +paracetamol, NLPZ i metyloprednizolon; z przewidywaną długością życia ≥ 2 m-cy; bólem w skali VAS > 4 oraz prawdiłową funkcją nerek. Wyjściowa charakterystyka parametrów klinicznych i demograficznych była zbliżona w obu grupach.

Badanie przeprowadzono w procedurze otwartej, a jego jakość wewnętrzną oceniono na 3 pkt. w skali Jadad (właściwie przeprowadzona randomizacja, przedstawienie liczby pacjentów, którzy nie ukończyli badania). Zgodnie z Wytycznymi AOTM, badanie sklasyfikowano jako podtyp IIA. Ze

względu na inny, niż zdefiniowany w ramach PICO komparator, badania nie włączono do analizy głównej.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania *Raptis 2013.*

Tabela 50.
Charakterystyka badania (*Raptis 2013*)

Badanie	*Raptis 2013*
Rodzaj badania	Otwarte
Kraj	Grecja, standardowa opieka ambulatoryjna
Okres obserwacji	28 dni
Dawkowanie	▪ PGB: 150-600mg/dzień ▪ FNT: 25-150 µg/godz.
Populacja	Dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

W tabeli poniżej przedstawiono c charakterystykę pacjentów włączonych do badania.

Tabela 51.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów *(Raptis 2013)*

Parametr	*Raptis 20132 (II A)*	
	PGB	**FNT**
Liczebność populacji, N	60	60
Średni wiek w latach, (SD)	61,2 (9,3)	63,2 (11,8)
Kobiety	32 (53)	30 (50)

Głównym punktem końcowym była różnica w odsetku pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 30% redukcję w skali VAS. Pozostałe punkty końcowe oceniane w badaniu zdefiniowano następująco:

- średnia procentowa zmiana w skali VAS,
- średnia końcowa liczba punktów w skali VAS,
- odsetek pacjentów osiągających satysfakcję z leczenia oraz pacjentów odczuwających ulgę w bólu,
- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik ≤ 4 w skali VAS,
- działania niepożądane.

W poniższej tabeli przesdtawiono wyniki uzyskane w badaniu *Raptis 2013*. Istoność statystyczną różnic między grupami przedstawiono w postaci p-valu, nie obliczano dodatkowo parametrów EBM, z powodu nie włączenia badania do analizy głównej.

Tabela 52.
Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa (*Raptis 2013*)

Parametr	Interwencja	*Raptis 2013*	Istotność statystyczna p
≥ 30% redukcja w skali VAS [n(%)]	**PGB N=60**	44 (73)	P < 0,0001
	FNT N=60	22 (37)	
Średnia zmiana w skali VAS [%]	**PGB N=60**	-46	P < 0,0001
	FNT N=60	-22	
Satysfakcja z leczenia [%]	**PGB N=60**	53	P < 0,0001
	FNT N=60	22	
Ulga w bólu [%]	**PGB N=60**	63	P < 0,0001
	FNT N=60	30	
Ból umiarkowany (VAS ≤ 4) [%]	**PGB N=60**	55	P < 0,0001
	FNT N=60	23	
Działania niepożądane ogółem [n (%)]	**PGB N=60**	16 (27)	P = 0,0009
	FNT N=60	34 (57)	
Rezygnacje z powodu działań niepożądanych [n (%)]	**PGB N=60**	3 (5)	P = 0,0398
	FNT N=60	10 (17)	

We wszystkich analizowanych punktach końcowych pregabalina wykazuje istotną statystycznie przewagę nad opioidami w 4-tygodniowym horyzonie czasowym. Leczenie pregabaliną wiązało się ze znamiennie niższą częstością działań niepożądanych, które w większości przypadków miały charakter łagodny do umiarkowanego, a najczęstszymi zdarzeniami były mdłości oraz senność. Istotnie mniej pacjentów stosujących pregabalinę zrezygnowało z leczenia z powodu działań niepożądanych w porównaniu z opioidami.

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 53
Strategia wyszukiwania w bazie CRD (pregabalina)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	pregabalin	80
2.	Pregabalin [mesh]	0
3.	lyrica	3
4.	3-isobutyl GABA	0
5.	(S+)-3-isobutyl GABA	0
6.	(R-)-3-isobutyl GABA	0
7.	3 aminomethyl 5 methylhexanoic acid	0
8.	3 isobutyl 4 aminobutyric acid	0
9.	3 isobutylgaba	0
10.	ci 1008	0
11.	ci1008	0
12.	pd 144723	0
13.	pd144723	0
14.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	**80**

Data ostatniego wyszukiwania: 31.03.2013 r.

12.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 54
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	pregabalin	1516
2.	"pregabalin" [Supplementary Concept]	852
3.	Lyrica	1518
4.	3-isobutyl GABA	1518
5.	(S+)-3-isobutyl GABA	560
6.	(R-)-3-isobutyl GABA	105
7.	3 aminomethyl 5 methylhexanoic acid	1516
8.	3 isobutyl 4 aminobutyric acid	43
9.	3 isobutylgaba	19
10.	ci 1008	55
11.	ci1008	0
12.	pd 144723	0
13.	pd144723	1
14.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	**1551**

Data ostatniego wyszukiwania: 31.03.2013 r.

Tabela 55
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"pregabalin":ti,ab,kw	370
2.	"pregabalin"[mesh]	0
3.	lyrica:ti,ab,kw	11
4.	3-isobutyl GABA:ti,ab,kw	0
5.	(S+)-3-isobutyl GABA:ti,ab,kw	0
6.	(R-) -3-isobutyl GABA:ti,ab,kw	0
7.	3 aminomethyl 5 methylhexanoic acid:ti,ab,kw	0
8.	3 isobutyl 4 aminobutyric acid:ti,ab,kw	0
9.	3 isobutylgaba:ti,ab,kw	0
10.	ci 1008:ti,ab,kw	69
11.	ci1008:ti,ab,kw	0
12.	pd 144723:ti,ab,kw	0
13.	pd144723:ti,ab,kw	0
14.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	**436**

Data wyszukiwania 31.03.2013 r.

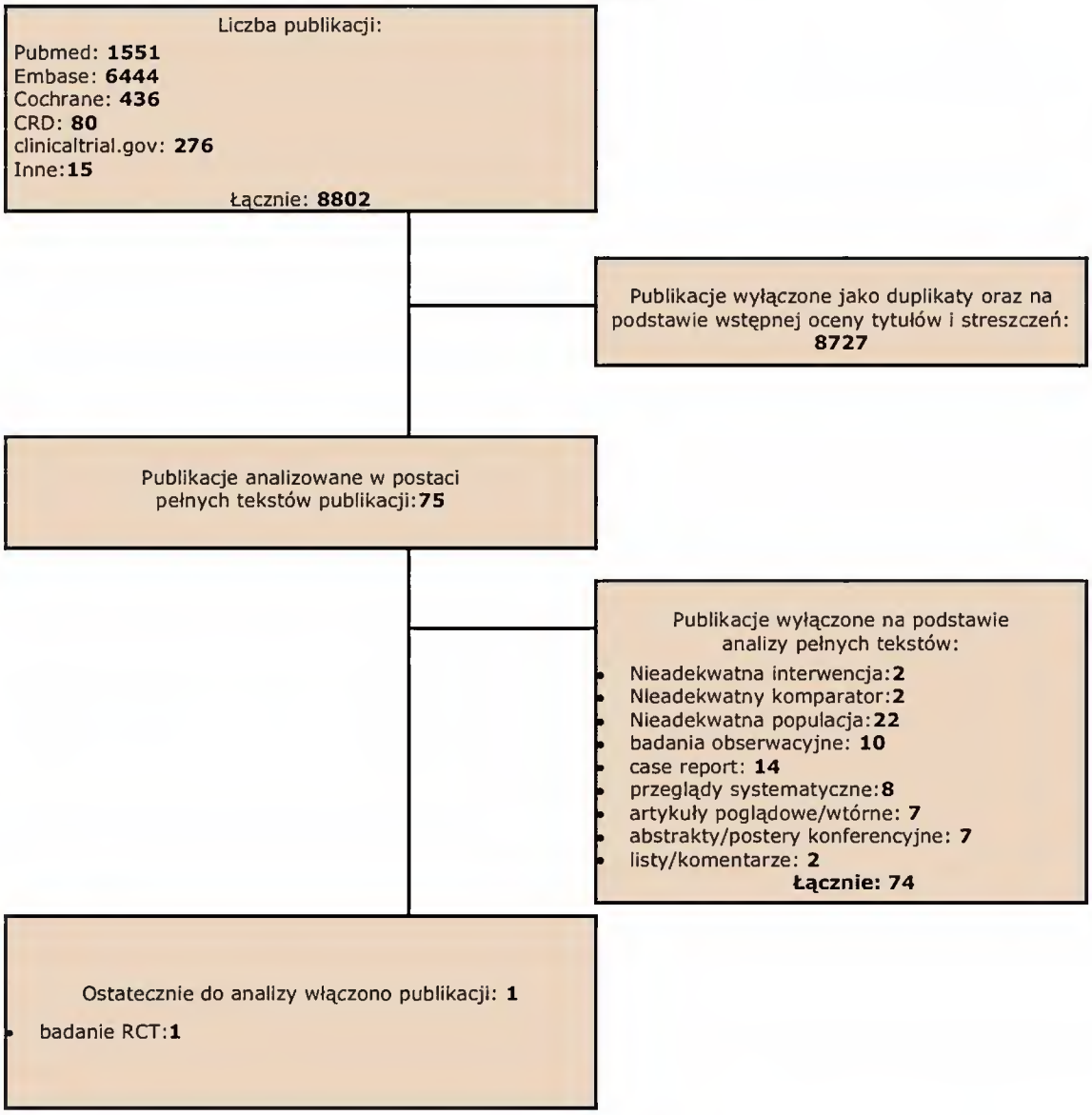
Tabela 56
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	pregabalin	6296
2.	'pregabalin'/exp OR pregabalin	6296
3.	lyrica	705
4.	3-isobutyl GABA	46
5.	(S+)-3-isobutyl GABA	6
6.	(r-)-3-isobutyl gaba	1
7.	3 aminomethyl 5 methylhexanoic acid	15
8.	3 isobutyl 4 aminobutyric acid	0
9.	3 isobutylgaba	18
10.	ci 1008	33
11.	ci1008	0
12.	pd 144723	5
13.	pd144723	2
14.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	**6444**

Data wyszukiwania 31.03.2013 r.

12.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Rysunek 1.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



12.1. Opis skali Jadad

Tabela 57.
Opis skali *Jadad*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly", „random", „randomization")?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

12.1.1. Ocena wiarygodności badań

Tabela 58.
Ocena wiarygodności badania *Mishra 2012*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly", „random", „randomization")?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	4

12.2. Formularze ekstrakcji danych

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

<table>
<tr><td colspan="6">Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....</td></tr>
<tr><td colspan="3">Populacja</td><td colspan="2">Interwencja</td><td>Punkty końcowe</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="2"></td><td rowspan="4"></td></tr>
<tr><td>Parametry (wyjściowo)</td><td>Grupa interwencyjna</td><td>Grupa kontrolna</td><td>Grupa interwencyjna</td><td>Grupa kontrolna</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania: Typ badania: Maskowanie: Sposób randomizacji: Analiza *„intention-to-treat”*: Utrata pacjentów z badania: Kontekst: Informacja o sponsorze:
Publikacje:

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

12.3. Skale

Rysunek 2.
Krótki Inwentarz Bólu (BPI – SF, *Brief Pain Inventory – Short Form*)

1903

Date: ___ / ___ / ___ (month) (day) (year)

Subject's Initials : _____

Study Subject #: _____

PLEASE USE BLACK INK PEN

Study Name: _____

Protocol #: _____

PI: _____

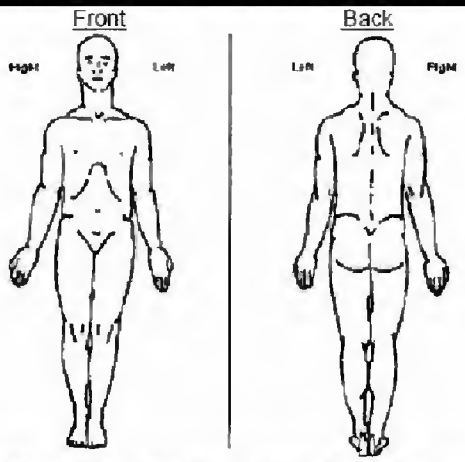
Revision: 07/01/05

Brief Pain Inventory (Short Form)

1. Throughout our lives, most of us have had pain from time to time (such as minor headaches, sprains, and toothaches). Have you had pain other than these everyday kinds of pain today?

☐ Yes ☐ No

2. On the diagram, shade in the areas where you feel pain. Put an X on the area that hurts the most.



3. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its worst in the last 24 hours.

☐ 0 No Pain ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 Pain As Bad As You Can Imagine

4. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its least in the last 24 hours.

☐ 0 No Pain ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 Pain As Bad As You Can Imagine

5. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain on the average.

☐ 0 No Pain ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 Pain As Bad As You Can Imagine

6. Please rate your pain by marking the box beside the number that tells how much pain you have right now.

☐ 0 No Pain ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 Pain As Bad As You Can Imagine

1903

Date: ☐☐ / ☐☐ / ☐☐ (month) (day) (year)

Subject's Initials : _____

Study Subject #: ☐☐☐☐

Study Name: _____

Protocol #: _____

PI: _____

Revision: 07/01/05

PLEASE USE BLACK INK PEN

7. What treatments or medications are you receiving for your pain?

8. In the last 24 hours, how much relief have pain treatments or medications provided? Please mark the box below the percentage that most shows how much relief you have received.

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
☐ No Relief	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐ Complete Relief

9. Mark the box beside the number that describes how, during the past 24 hours, pain has interfered with your:

A. General Activity

☐0 Does Not Interfere ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐6 ☐7 ☐8 ☐9 ☐10 Completely Interferes

B. Mood

☐0 Does Not Interfere ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐6 ☐7 ☐8 ☐9 ☐10 Completely Interferes

C. Walking ability

☐0 Does Not Interfere ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐6 ☐7 ☐8 ☐9 ☐10 Completely Interferes

D. Normal Work (includes both work outside the home and housework)

☐0 Does Not Interfere ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐6 ☐7 ☐8 ☐9 ☐10 Completely Interferes

E. Relations with other people

☐0 Does Not Interfere ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐6 ☐7 ☐8 ☐9 ☐10 Completely Interferes

F. Sleep

☐0 Does Not Interfere ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐6 ☐7 ☐8 ☐9 ☐10 Completely Interferes

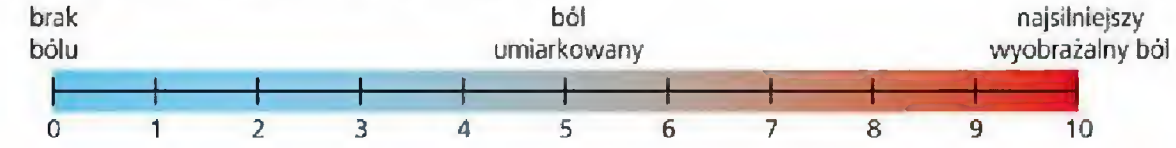
G. Enjoyment of life

☐0 Does Not Interfere ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐6 ☐7 ☐8 ☐9 ☐10 Completely Interferes

Tabela 59.
Skala sprawności ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	Bez obecności objawów choroby, sprawność prawidłowa, pełna aktywność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy
1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia
2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku
5	Zgon

Rysunek 3.
Skala numeryczna (NRS - *Numerical Rating Scale*)



Rysunek 4.
Skala słowna (VRS - *Verbal Rating Scale*) – skala Likkerta

Rysunek 5.
Skala wzrokowo-analogowa (VAS - *Visual Analogue Scale)*

Rysunek 6.
Kwestionariusz jakości snu Pittsburgh (PSQI - *Pittsburgh Sleep Quality Index*)

Subject's Initials_____ID#_____Date_____Time_____AM PM

PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX

INSTRUCTIONS:
The following questions relate to your usual sleep habits during the past month only. Your answers should indicate the most accurate reply for the majority of days and nights in the past month. Please answer all questions.

1. During the past month, what time have you usually gone to bed at night?

   BED TIME _____

2. During the past month, how long (in minutes) has it usually taken you to fall asleep each night?

   NUMBER OF MINUTES _____

3. During the past month, what time have you usually gotten up in the morning?

   GETTING UP TIME _____

4. During the past month, how many hours of actual sleep did you get at night? (This may be different than the number of hours you spent in bed.)

   HOURS OF SLEEP PER NIGHT _____

For each of the remaining questions, check the one best response. Please answer all questions.

5. During the past month, how often have you had trouble sleeping because you . . .

a) Cannot get to sleep within 30 minutes

Not during the past month_____	Less than once a week_____	Once or twice a week_____	Three or more times a week_____

b) Wake up in the middle of the night or early morning

Not during the past month_____	Less than once a week_____	Once or twice a week_____	Three or more times a week_____

c) Have to get up to use the bathroom

Not during the past month_____	Less than once a week_____	Once or twice a week_____	Three or more times a week_____

d) Cannot breathe comfortably

Not during the past month_____ Less than once a week_____ Once or twice a week_____ Three or more times a week_____

e) Cough or snore loudly

Not during the past month_____ Less than once a week_____ Once or twice a week_____ Three or more times a week_____

f) Feel too cold

Not during the past month_____ Less than once a week_____ Once or twice a week_____ Three or more times a week_____

g) Feel too hot

Not during the past month_____ Less than once a week_____ Once or twice a week_____ Three or more times a week_____

h) Had bad dreams

Not during the past month_____ Less than once a week_____ Once or twice a week_____ Three or more times a week_____

i) Have pain

Not during the past month_____ Less than once a week_____ Once or twice a week_____ Three or more times a week_____

j) Other reason(s), please describe_____

_____

How often during the past month have you had trouble sleeping because of this?

Not during the past month_____ Less than once a week_____ Once or twice a week_____ Three or more times a week_____

6. During the past month, how would you rate your sleep quality overall?

Very good _____

Fairly good _____

Fairly bad _____

Very bad _____

7. During the past month, how often have you taken medicine to help you sleep (prescribed or "over the counter")?

Not during the past month_____	Less than once a week_____	Once or twice a week_____	Three or more times a week_____

8. During the past month, how often have you had trouble staying awake while driving, eating meals, or engaging in social activity?

Not during the past month_____	Less than once a week_____	Once or twice a week_____	Three or more times a week_____

9. During the past month, how much of a problem has it been for you to keep up enough enthusiasm to get things done?

No problem at all _____

Only a very slight problem _____

Somewhat of a problem _____

A very big problem _____

10. Do you have a bed partner or room mate?

No bed partner or room mate _____

Partner/room mate in other room _____

Partner in same room, but not same bed _____

Partner in same bed _____

If you have a room mate or bed partner, ask him/her how often in the past month you have had . . .

a) Loud snoring

Not during the past month_____	Less than once a week_____	Once or twice a week_____	Three or more times a week_____

b) Long pauses between breaths while asleep

Not during the past month_____	Less than once a week_____	Once or twice a week_____	Three or more times a week_____

c) Legs twitching or jerking while you sleep

Not during the past month_____	Less than once a week_____	Once or twice a week_____	Three or more times a week_____

d) Episodes of disorientation or confusion during sleep

Not during the past month_____ Less than once a week_____ Once or twice a week_____ Three or more times a week_____

e) Other restlessness while you sleep; please describe_____

_____

Not during the past month_____ Less than once a week_____ Once or twice a week_____ Three or more times a week_____

Rysunek 7.
MOS Scale (Medical Outcomes Study Sleep Scale)

Sleep Scale from the Medical Outcomes Study

1. How long did it usually take for you to fall asleep during the past 1week?

(Circle One)

0-15 minutes……1

16-30 minutes……2

31-45 minutes……3

46-60 minutes……4

More than 60 minutes …….5

2. On the average, how many hours did you sleep each night during the past 1 week?

Write in number of hours per night: ☐☐

How often during the past 1 week did you…

	(Circle One Number On Each Line)					
	All of the Time ▼	Most of the Time ▼	A Good Bit of the Time ▼	Some of the Time ▼	A Little of the Time ▼	None of the Time ▼
3. feel that your sleep was not quiet (moving restlessly, feeling tense, speaking, etc., while sleeping)?	1	2	3	4	5	6
4. get enough sleep to feel rested upon waking in the morning?	1	2	3	4	5	6
5. awaken short of breath or with a headache?	1	2	3	4	5	6
6. feel drowsy or sleepy during the day?	1	2	3	4	5	6
7. have trouble falling asleep?	1	2	3	4	5	6
8. awaken during your sleep time and have trouble falling asleep again?	1	2	3	4	5	6
9. have trouble staying awake during the day?	1	2	3	4	5	6
10. snore during your sleep?	1	2	3	4	5	6
11. take naps (5 minutes or longer) during the day?	1	2	3	4	5	6
12. get the amount of sleep you needed?	1	2	3	4	5	6

Rysunek 8.
Kwestionariusz do oceny jakości życia SF 12: komponent fizyczny i psychiczny (SF 12 PCI and MCS, Short Form Survey Instrument: physical and mental component summary)

1. In general, would you say your health is:

Excellent	Very good	Good	Fair	Poor
○	○	○	○	○

2. Compared to one year ago, how would you rate your health in general now?

Much better now than one year ago	Somewhat better now than one year ago	About the same as one year ago	Somewhat worse now than one year ago	Much worse now than one year ago
○	○	○	○	○

3. The following questions are about activities you might do during a typical day. Does your health now limit you in these activities? If so, how much?

	Yes, limited a lot	Yes, limited a little	No, not limited at all
a Vigorous activities, such as running, lifting heavy objects, participating in strenuous sports	○	○	○
b Moderate activities, such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf	○	○	○
c Lifting or carrying groceries	○	○	○
d Climbing several flights of stairs	○	○	○
e Climbing one flight of stairs	○	○	○
f Bending, kneeling, or stooping	○	○	○
g Walking more than a mile	○	○	○
h Walking several blocks	○	○	○
i Walking one block	○	○	○
j Bathing or dressing yourself	○	○	○

4. During the past 4 weeks, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of your physical health?

	Yes	No
a Cut down on the amount of time you spent on work or other activities	○	○
b Accomplished less than you would like	○	○
c Were limited in the kind of work or other activities	○	○
d Had difficulty performing the work or other activities (for example, it took extra effort)	○	○

5. During the past 4 weeks, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of any emotional problems (such as feeling depressed or anxious)?

		Yes	No
a	Cut down on the amount of time you spent on work or other activities	○	○
b	Accomplished less than you would like	○	○
c	Did work or other activities less carefully than usual	○	○

6. During the past 4 weeks, to what extent has your physical health or emotional problems interfered with your normal social activities with family, friends, neighbors, or groups?

Not at all	Slightly	Moderately	Quite a bit	Extremely
○	○	○	○	○

7. How much bodily pain have you had during the past 4 weeks?

None	Very mild	Mild	Moderate	Severe	Very severe
○	○	○	○	○	○

8. During the past 4 weeks, how much did pain interfere with your normal work (including both work outside the home and housework)?

Not at all	A little bit	Moderately	Quite a bit	Extremely
○	○	○	○	○

9. These questions are about how you feel and how things have been with you during the past 4 weeks. For each question, please give the one answer that comes closest to the way you have been feeling.

How much of the time during the past 4 weeks...

		All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
a	Did you feel full of pep?	○	○	○	○	○	○
b	Have you been a very nervous person?	○	○	○	○	○	○
c	Have you felt so down in the dumps that nothing could cheer you up?	○	○	○	○	○	○
d	Have you felt calm and peaceful?	○	○	○	○	○	○
e	Did you have a lot of energy?	○	○	○	○	○	○
f	Have you felt downhearted and blue?	○	○	○	○	○	○
g	Did you feel worn out?	○	○	○	○	○	○
h	Have you been a happy person?	○	○	○	○	○	○
i	Did you feel tired?	○	○	○	○	○	○

10. During the past 4 weeks, how much of the time has your physical health or emotional problems interfered with your social activities (like visiting friends, relatives, etc.)?

All of the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
○	○	○	○	○

11. How TRUE or FALSE is each of the following statements for you?

	Definitely true	Mostly true	Don't know	Mostly false	Definitely false
a I seem to get sick a little easier than other people	○	○	○	○	○
b I am as healthy as anybody I know	○	○	○	○	○
c I expect my health to get worse	○	○	○	○	○
d My health is excellent	○	○	○	○	○

Rysunek 9.
Skala LANSS (The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale

The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) Pain Scale

Explain: This pain scale can help to determine whether the nerves that are carrying your pain signals are working normally or not. It is important to find this out in case different treatments are needed to control your pain.

A. PAIN QUESTIONNAIRE

Think about how your pain has felt over the last week. Please say whether any of the descriptions match your pain exactly.

1. Does your pain feel like strange, unpleasant sensations in your skin? Words like pricking, tingling, pins and needles might describe these sensations.

a) NO – My pain doesn't really feel like this..... (0)
b) YES – I get these sensations quite often.....(5)

2. Does your pain make the skin in the painful area look different from normal? Words like mottled or looking more red or pink might describe the appearance.

a) NO – My pain doesn't affect the colour of my skin..... (0)
b) YES – The pain does make my skin look different from normal ..... (5)

3. Does your pain make the affected skin abnormally sensitive to touch? Getting unpleasant sensations when lightly stroking the skin, or getting pain when wearing tight clothes might describe the abnormal sensitivity.

a) NO – My pain doesn't make my skin abnormally sensitive in that area (0)
b) YES – My skin seems abnormally sensitive to touch in that area.....(3)

4. Does your pain come on suddenly and in bursts for no apparent reason when you're still? Words like electric shocks, jumping and bursting describe these sensations.

a) NO – My pain doesn't really feel like this..... (0)
b) YES – I get these sensations quite often ..... (2)

5. Does your pain feel as if the skin temperature in the painful area has changed abnormally? Words like hot and burning describe these sensations.

a) NO – I don't really get these sensations..... (0)
b) YES – I get these sensations quite often..... (1)

B. SENSORY TESTING

Skin sensitivity can be examined by comparing the painful area with a contralateral or adjacent non-painful area for the presence of allodynia and an altered pinprick threshold (PPT).

1. Allodynia

Examine the response to lightly stroking cotton wool across the non-painful area and then the painful area. If normal sensations are experienced in the non-painful site, but pain or unpleasant sensations (tingling, nausea) are experienced in the painful area when stroking, allodynia is present.

a) NO – Normal sensations in both areas ..... (0)
b) YES – Allodynia in painful area only ..... (5)

2. Altered pinprick threshold

Determine the pinprick threshold by comparing the response to a 23-gauge (blue) needle mounted inside a 2ml syringe barrel placed gently onto the skin in non-painful and then painful areas.

If a sharp pinprick is felt in the non-painful area, but a different sensation is experienced in the painful area, eg. none/ blunt only (raised PPT) or a very painful sensation (lowered PPT), an altered PPT is present.

If a pinprick is not felt in either area, mount the syringe onto the needle to increase the weight and repeat.

a) NO – Equal sensation in both areas ..... (0)
b) YES – Altered PPT in painful area..... (3)

SCORING:

Add values in parentheses for sensory description and examination findings to obtain overall score.

TOTAL SCORE: _____ (maximum 24)

If score < 12, neuropathic mechanisms are unlikely ***to be contributing to the patient's pain.***
If score ≥ 12, neuropathic mechanisms are likely ***to be contributing to the patient's pain.***

Source: Bennett M, The LANSS Pain Scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and sign. Pain 2001;92: 147-157

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

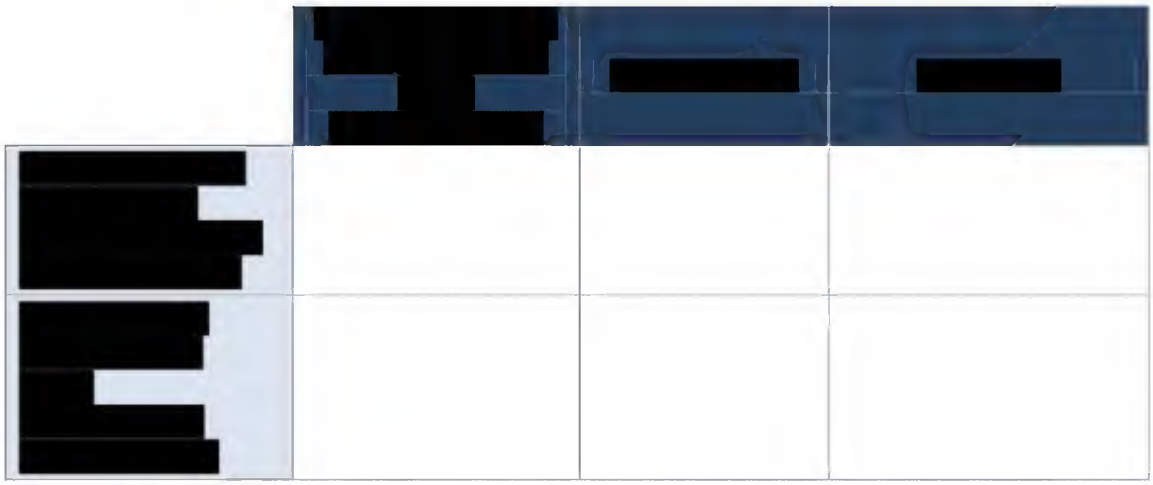
[redacted]

CZĘŚĆ A.

[redacted]

Pytanie 1.

[redacted]



Pytanie 2.

[redacted]

CZĘŚĆ B.

[redacted]

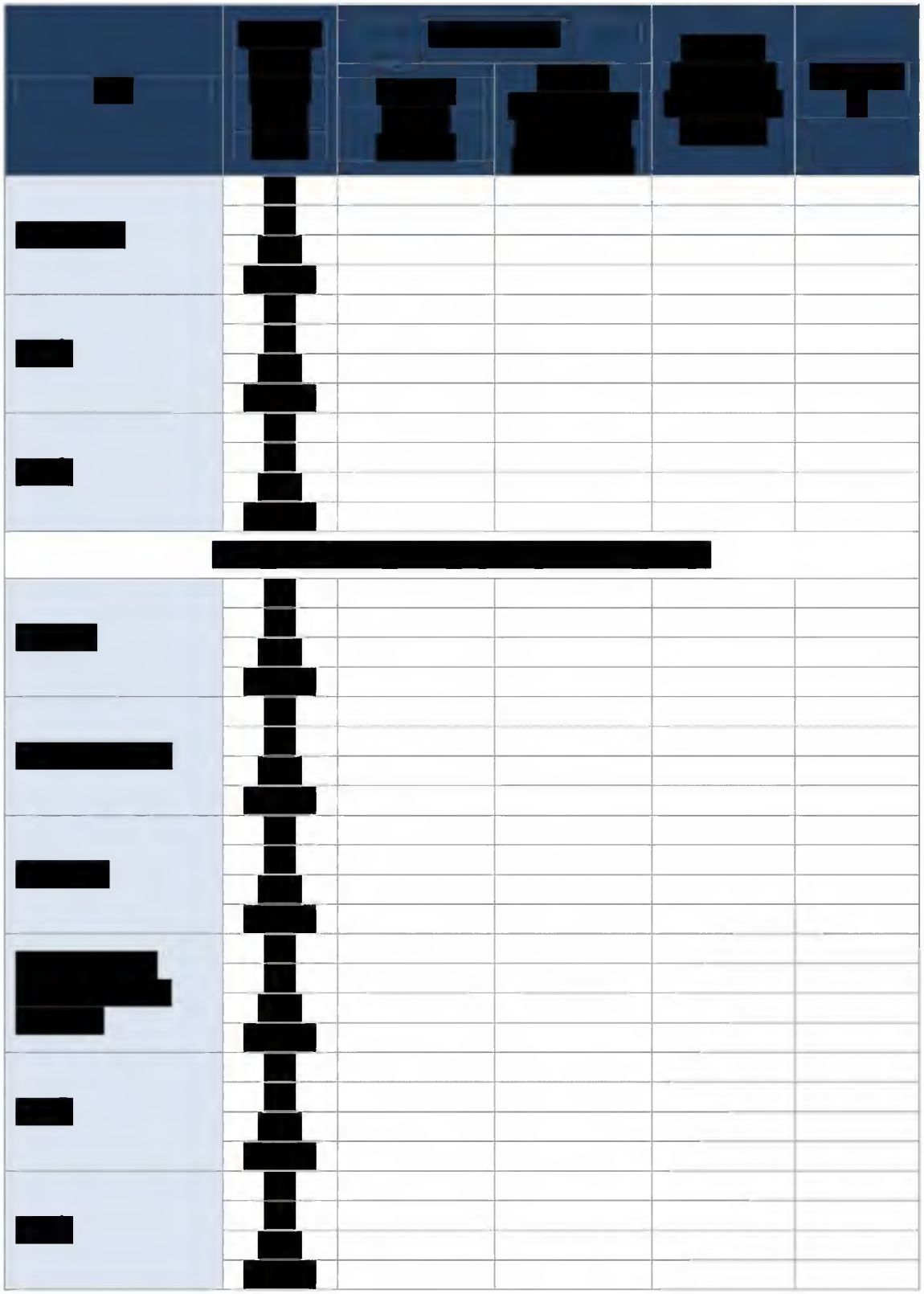
Pytanie 3.

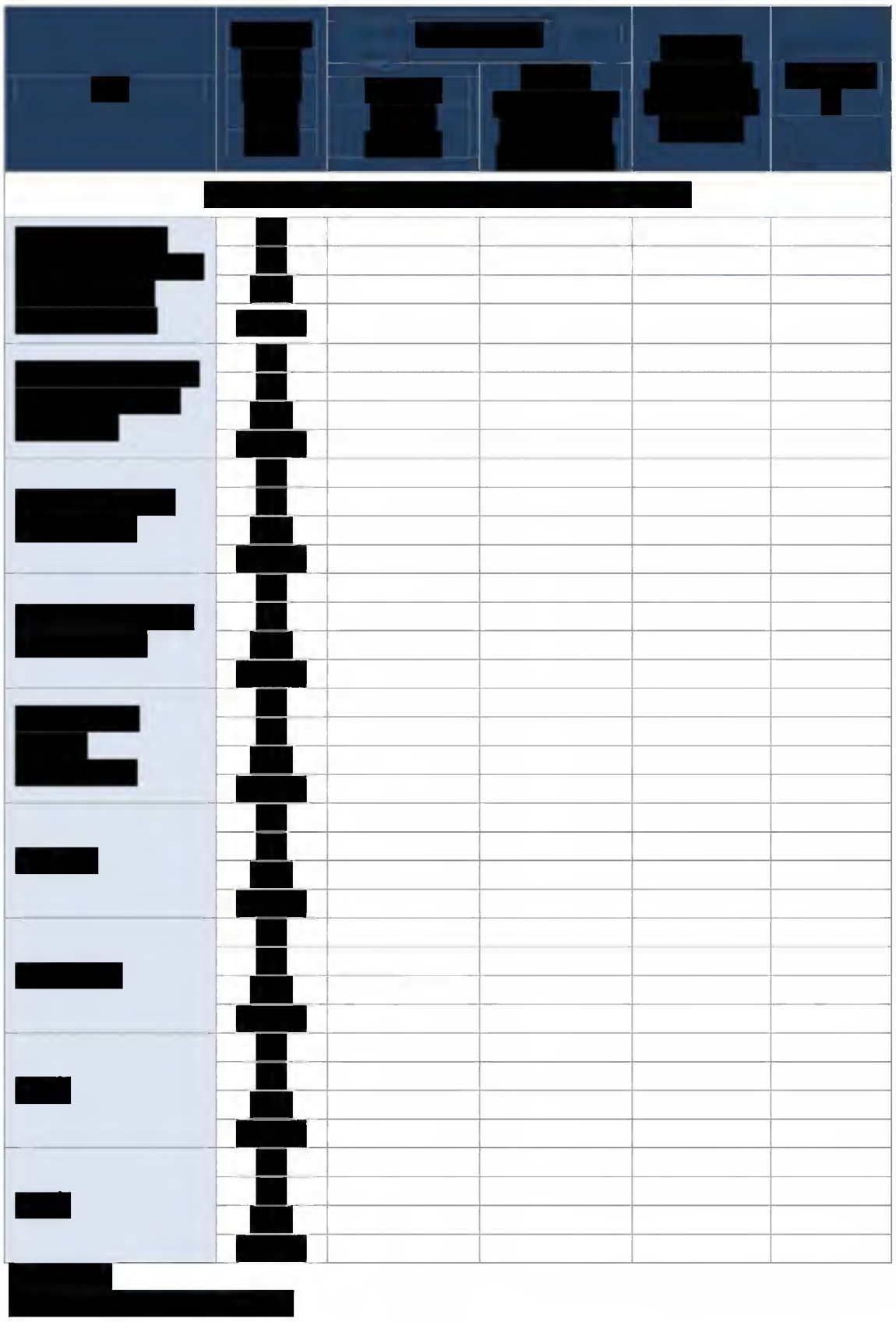
[redacted]

Pytanie 4.

[redacted]

[redacted]





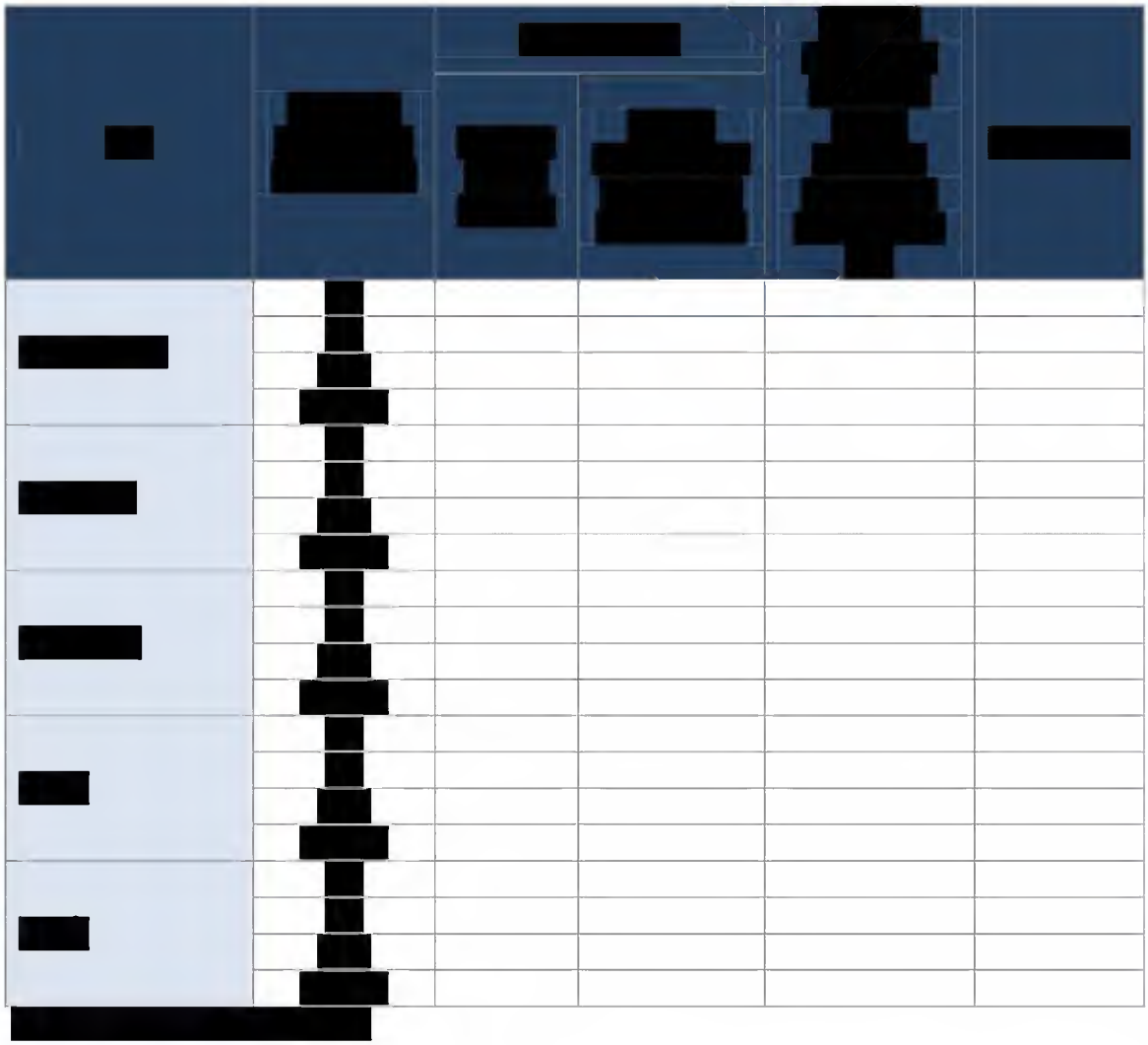
Pytanie 5.

[redacted]

Pytanie 6.

[redacted]

[redacted]



Pytanie 7.

[redacted]

Pytanie 8.

[redacted]

[redacted]

Pytanie 9.

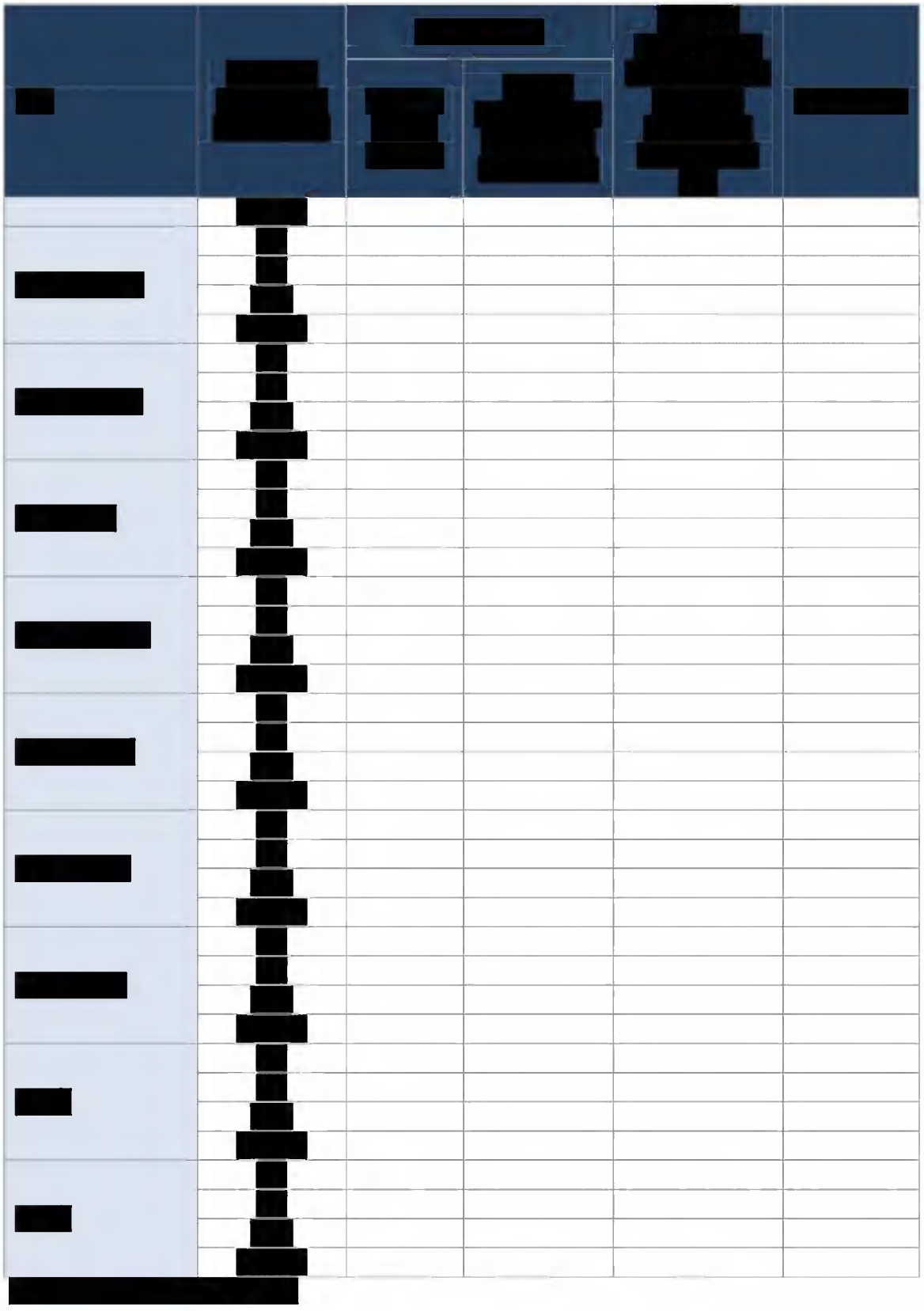
[redacted]

Pytanie 10.

[redacted]

Pytanie 11.

[redacted]



Pytanie 12.

Pytanie 13.

Pytanie 14.

Pytanie 15.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Pytanie 16.

[redacted]

Pytanie 17

[redacted]

	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			

Pytanie 18.

[redacted]

13. PIŚMIENNICTWO

13.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
3. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011.
4. „Analiza problemu decyzyjnego pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z m bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym" IA Kraków, 2013.
5. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
6. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Lyrica®.
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.

13.2. Badania pierwotne włączone do analizy głównej

Pregabalina vs gabapentyna w leczeniu dorosłych pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym

1. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, Rana SP, Upadhya SP. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. Am J Hosp Palliat Care. 2012 May;29(3):177-82.

13.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0. Warszawa: kwiecień 2009.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia

żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

3. Charakterystyka produktu leczniczego Lyrica®.
4. Periodic Safety Update Report 13 for PREGABALIN (Informacje nadesłane od Firmy Zlecającej)
5. http://www.ema.europa.eu
6. http://www.fda.gov
7. http://www.urpl.gov.pl
8. http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm100192.htm
9. Anastassiou E, Iatrou CA, Vlaikidis N, Vafiadou M, Stamatiou G, Plesia E, Lyras L and Vadalouca A. Impact of pregabalin treatment on pain, pain-related sleep interference and general well-being in patients with neuropathic pain: A non-interventional, multicentre, post-marketing study. *Clinical Drug* Investigation 31: 417-426, 2011.
10. Harmark L, van Puijenbroek E and van Grootheest K. Longitudinal monitoring of the safety of drugs by using a web-based system: The case of pregabalin. Pharmacoepidemiol Drug Saf 20: 591-597, 2011.
11. Harmark L, van PE, Straus S and van GK. Intensive monitoring of pregabalin: results from an observational, Web-based, prospective cohort study in the Netherlands using patients as a source of information. Drug Saf 34: 221-231, 2011.
12. Lampl C, Schweiger C, Haider B and Lechner A. Pregabalin as mono- or add-on therapy for patients with refractory chronic neuropathic pain: a post-marketing prescription-event monitoring study. Journal of neurology 257: 1265-1273, 2010.
13. Saif MW, Syrigos K, Kaley K and Isufi I. Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. Anticancer Res 30: 2927-2933, 2010.y 257: 1265-1273, 2010.
14. Sendra JM, Junyent TT and Pellicer MJR. Pregabalin-induced hepatotoxicity. Ann Pharmacother 45: 32, 2011.
15. NCT00892008. A Post Marketing Surveillance Study On Pregabalin (Lyrica) On Efficacy, Safety And Tolerability Of Pregabalin (PAINS).
16. NCT01220180. Lyrica (Pregabalin) Korean Post Marketing Surveillance Study.
17. NCT00380874. Prevention And Treatment Of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy In Subjects With Advanced Colorectal Cancer.
18. Toelle TR, Varvara R, Nimour M, Emir B and Brasser M. Pregabalin in neuropathic pain related to DPN, cancer and back pain: Analysis of a 6-week observational study. Open Pain J 5: 1-11, 2012.
19. Fuzier R, Serres I, Guitton E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL; French Network of Pharmacovigilance Centres.Adverse drug reactions to gabapentin and pregabalin : a review of the French pharmacovigilance database. Drug Saf. 2013 Jan;36(1):55-62.

13.4. Ograniczenia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. „Analiza problemu decyzyjnego pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym" IA Kraków, 2013.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Lyrica®.

13.5. Dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. „Analiza problemu decyzyjnego pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym" IA Kraków, 2013.
3. Dworkin RH, Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update, MayoClin Proc, 2010; 85 (3) (suppl): S3-S14.
4. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision, European Journal of Neurology 2010, 17: 1113-1123
5. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I et al., Pharmacological management of chronic neuropathic pain – Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, Pain Res Manage Vol 12 No 1 Spring 2007
6. Stępień A, Domżał TM, Nowe wytyczne dotyczące leczenia bólu neuropatycznego, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44, 5: 437-442
7. Opinie ekspertów medycznych zebrane na podstawie badania ankietowego.
8. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A, Ból neuropatyczny u pacjentów objętych opieką paliatywną, Medycyna Paliatywna 2010: 2: 57-66
9. Wordliczek J, Zajączkowska R, Postępy w farmakoterapii bólu neuropatycznego, Przewodnik Lekarza 1/2012
10. European Medicines Agency, Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain; CPMP/EWP/252/03 Rev. 1, London, 24 January 2007
11. Institute for Clinical Systems Improvement, Health Care Guideline: Assessment and Management of Chronic Pain, Fifth Edition November 2011 http://www.icsi.org/pain__chronic__assessment_and_management_of_14399/pain__chronic__assessment_and_management_of__guideline_.html
12. Cleeland ChS, Farrar JT, Hausheer H, Assessment of Cancer-Related Neuropathy and Neuropathic Pain, The Oncologist 2010;15(suppl 2):13–18

13.6. Dodatkowa analiza skuteczności klinicznej

1. Toelle TR, Varvara R, Nimour M, Emir B and Brasser M. Pregabalin in neuropathic pain related to DPN, cancer and back pain: Analysis of a 6-week observational study. Open Pain J 5: 1-11, 2012.
2. Ana Mañas Juan Pablo Ciria María Carmen Fernández María Luisa Gonzálvez Virginia Morillo. Post hoc analysis of pregabalin vs. non-pregabalin treatment in patients with cancer-related neuropathic pain: better pain relief, sleep and physical health. Clin Transl Oncol (2011) 13:656-663.
3. Dzierżanowski T. Ból nowotworowy o wielorakim umiejscowieniu – opis przypadku. Medycyna Paliatywna 2010; 2: 107–111.
4. Ciałkowska-Rysz A., Dzierżanowski T. Ból neuropatyczny u pacjenta z naciekiem nowotworowym okolicy lędźwiowo-krzyżowej – opis przypadku. Medycyna Paliatywna 2012; 4: 229–231.
5. Raptis E., Vadalouca A., Stavropoulou E. Pregabalin vs opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study. Pain Pract. 2013 Mar 6. doi: 10.1111/papr.12045. [Epub ahead of print]

13.7. Badania wyłączone z analizy

Przedstawiono powody wykluczenia dla badań analizowanych w postaci pełnych tekstów, nie zamieszczono badań odrzuconych, jako duplikaty lub na podstawie analizy tytułów i streszczeń.

1. A randomised controlled trial in the palliative setting regarding off-label medication: investigating the efficiency of amitriptyline versus pregabalin from a societal perspective. The Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) 2000 **(nieadekwatny komparator)**
2. Baron R, Freynhagen R, Tolle TR, Cloutier C, Leon T, Murphy TK and Phillips K. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. Pain 150: 420-427, 2010 **(nieadekwatna populacja)**
3. Bates D, Kirby S and Louw A. Thrombocytopenia possibly induced by pregabalin. Can J Hosp Pharm 61: 446-447, 2008 **(case report)**
4. Berger A, Sadosky A, Dukes E, Edelsberg J and Oster G. Use of pregabalin in patients with painful neuropathic disorders under the care of general practitioners in the U.K. Pain Practice 9: 18-34, 2009 **(nieadekwatna populacja)**
5. Blum A, Simsolo C and Tatour I. Hyponatremia and confusion caused by pregabalin. Isr Med Assoc J 11: 699-700, 2009 **(case report)**
6. Bozikas VP, Garyfallos G, Nikolaidis N, Partsafyllidis D and Fokas K. Pregabalin induced neutropenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 32: 907-908, 2008 **(case report)**
7. Cepeda MS, Berlin JA, Gao CY, Wiegand F and Wada DR. Placebo Response Changes Depending on the Neuropathic Pain Syndrome: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. Pain Medicine 13: 575-595, 2012 **(przegląd systematyczny)**

8. Charisius J, Stiefel M, Merkel N, Kornhuber M, Haase R and Kramm CM. Critical illness polyneuropathy: A rare but serious adverse event in pediatric oncology. Pediatr Blood Cancer 54: 161-165, 2010 **(case report)**
9. Chetty S, Baalbergen E, Bhigjee I, Kamerman P, Ouma J, Raath R, Raff M and Salduker S. Clinical practice guidelines for management of neuropathic pain: Expert panel recommendations for South Africa. S Afr Med J 102: 312-325, 2012 **(wtórne)**
10. De Smedt RH, Jaarsma T, van den Broek SA and Haaijer-Ruskamp FM. Decompensation of chronic heart failure associated with pregabalin in a 73-year-old patient with postherpetic neuralgia: a case report. Br J Clin Pharmacol 66: 327-328, 2008 **(case report)**
11. Dobrea C, Buoli M, Arici C, Camuri G, Dell'Osso B and Altamura AC. Tolerability and use in co-administration of pregabalin in affective patients: A 6-month prospective naturalistic study. Expert Opin Drug Saf 11: 893-899, 2012 **(nieadekwatna populacja)**
12. Dzierżanowski T., ciałkowska-ryśz. Ból neuropatyczny u pacjentów objętych opieką paliatywną. Medycyna Paliatywna 2010: 2: 57-66. **(poglądowe)**
13. Erdogan G, Ceyhan D and Gulec S. Possible heart failure associated with pregabalin use: Case report. Agri 23: 80-83, 2011 **(case report)**
14. Fakhoury TA, Jackson TL and Abou-Khalil BW. Long term safety and efficacy of pregabalin. Epilepsia 40 Suppl 7: 147, 1999 **(abstrakt konferencyjny)**
15. Finnerup NB, Sindrup SH and Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. Pain 150: 573-581, 2010 **(przegląd systematyczny)**
16. Freynhagen R, Busche P, Konrad C and Balkenohl M. Effectiveness and time to onset of pregabalin in patients with neuropathic pain. Schmerz 20: 285-292, 2006 **(nieadekwatna populacja)**
17. Gammaitoni AR, Smugar SS, Jensen MP, Galer BS, Bolognese JA, Alon A and Hewitt DJ. Predicting Response to Pregabalin in neuropathic pain-results from an enriched enrollment randomized withdrawal trial. European Journal of pain supplements 5 (2011) **(abstrakt konferencyjny)**
18. Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, Colini Baldeschi G and Reale C. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: Results of a multicenter Italian study. European neurology 61: 129-137, 2009 **(nieadekwatna populacja)**
19. Gilron I, Wajsbrot D, Therrien F and Lemay J. Pregabalin for peripheral neuropathic pain: a multicenter, enriched enrollment randomized withdrawal placebo-controlled trial. The Clinical journal of pain 27: 185-193, 2011 **(nieadekwatna populacja)**
20. Gonzalez V, V, Calvo CJ, Campos FC and Rueda CA. [Ageusia associated to treatment with pregabalin]. Reumatol Clin 6: 71, 2010 **(listy/komentarze)**
21. Guan Y, Ding X, Cheng Y, Fan D, Tan L, Wang Y, Zhao Z, Hong Z, Zhou D, Pan X, Chen S, Martin A, Tang H and Cui L. Efficacy of Pregabalin for Peripheral Neuropathic Pain: Results of an 8-Week, Flexible-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in China. Clinical Therapeutics 33: 159-166, 2011 **(nieadekwatna populacja)**
22. Isufi I., James K., Keley K. Pregabalin (PGB) in treatment of oxaliplatin –induced neuropathy. J Clin Oncol 27, 2009 (suppl; abstr e15045) **(abstrakt konferencyjny)**
23. Jefferies K. Treatment of neuropathic pain. Semin Neurol 30: 425-432, 2010 **(wtórne)**

24. Junker U. Mixed pain and comorbidities in palliative care: Case study. J Pain Palliative Care Pharmacother 24: 422-423, 2010 **(case report)**

25. Kamel JT, D'Souza WJ and Cook MJ. Severe and disabling constipation: An adverse effect of pregabalin. Epilepsia 51: 1094-1096, 2010 **(nieadekwatna populacja)**

26. Kasper S, Herman B, Nivoli G, Van Ameringen M, Petralia A, Mandel FS, Baldinetti F and Bandelow B. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: Results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. International clinical psychopharmacology 24: 87-96, 2009 **(nieadekwatna populacja)**

27. Kostopanagiotou G, Arvaniti C, Kitsiou MC, Apostolaki S, Chatzimichael K and Matsota P. Successful pain relief of cutaneous leiomyomata due to reed syndrome with the combination treatment of pregabalin and duloxetine. J Pain Symptom Manage 38: e3-e5, 2009 **(case report)**

28. Mercadante S., Porzio G., Aielli F. The effects of low doses of pregabalin on morphine analgesia in advanced cancer patients. Clin J pain Volume 29, number 1, january 2103 (**nieadekwatna interwencja)**

29. Mañas A, Monroy JL, Ramos AA, Cano C, López-Gómez V, Masramón X, Pérez M; TENOR collaborative study group. Prevalence of neuropathic pain in radiotherapy oncology units. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Oct 1;81(2):511-20 **(badanie obserwacyjne)**

30. Matsuki Y, Tabata M, Nobukawam Y, Sakai M, Yasuca Y, Mizogam M and Shigemi K. Muscle rigidity associated with pregabalin. Pain Phys 15: E349-E351, 2012 **(listy/komentarze)**

31. Moon DE, Lee DI, Lee SC, Song SO, Yoon DM, Yoon MH, Kim HK, Lee YW, Kim C and Lee PB. Efficacy and Tolerability of Pregabalin Using a Flexible, Optimized Dose Schedule in Korean Patients With Peripheral Neuropathic Pain: A 10-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. Clinical Therapeutics 32: 2370-2385, 2010 **(nieadekwatna populacja)**

32. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. Pain Res Manage Vol 12 No 1 Spring 2007. **(wtórne)**

33. Murphy N, Mockler M, Ryder M, Ledwidge M and McDonald K. Decompensation of Chronic Heart Failure Associated With Pregabalin in Patients With Neuropathic Pain. J Card Fail 13: 227-229, 2007 **(case report)**

34. Ohta H, Oka H, Usui C, Ohkura M, Suzuki M and Nishioka K. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. Arthritis Res Ther 14: R217, 2012 **(nieadekwatna populacja)**

35. Plested M, Budhia S and Gabriel Z. Pregabalin, the lidocaine plaster and duloxetine in patients with refractory neuropathic pain: a systematic review. BMC Neurology 10(116): 2010 **(przegląd systematyczny)**

36. Rais NM, Srinivasa R, Srinivasan AV, Roy AK, Ravat SH, Ramachandran A, Deshpande A, Barman H, Oak PJ, Desai CA and Sule NS. Pregabalin for peripheral neuropathic pain: Results of a multicenter, non-comparative, open-label study in Indian patients. Int J Clin Pract 60: 1060-1067, 2006 **(nieadekwatna populacja)**

37. Saif MW, Hashmi S. Successful amelioration of oxaliplatin-induced hyperexcitability syndrome with the antiepileptic pregabalin in a patient with pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2008 Mar;61(3):349-54 **(case report)**

38. Saldana MT, Navarro A, Perez C, Masramon X and Rejas J. Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: Evidence from medical practice in primary care settings. Rheumatology international 30: 1005-1015, 2010 **(nieadekwatna populacja)**

39. Saldana MT, Perez C, Navarro A, Masramon X and Rejas J. Effect of pregabalin on patient-reported outcomes in gabapentin-refractory patients with neuropathic pain: Findings from a non-interventional trial in real-world settings. Eur J Pain Suppl 5: 164, 2011 **(poster konferencyjny)**

40. Saldana MT, Perez C, Navarro A, Masramon X and Rejas J. Pain alleviation and patient-reported health outcomes following switching to pregabalin in individuals with gabapentin-refractory neuropathic pain in routine medical practice. Clinical Drug Investigation 32: 401-412, 2012 **(nieadekwatna interwencja)**

41. Schalkwijk A, Piano V, Burgers J, Kress H, Varrassi G, Verhagen C, Engels Y and Vissers K. Comparative analysis of European recommendations and evidence analysis of treatment of neuropathic pain in cancer patients. Eur J Pain Suppl 5: 268, 2011 **(wtórne)**

42. Serres I., Fuzier R., Lapeyre-Mestre M. Gabapentin and pregabalin adverse drug reactions using the French fharmacovigilance database: a survey of the last 15 years. Societe francaise de Pharmacologie et de Therapeutique 25 (Suppl 1)1-113. **(abstrakt konferencyjny)**

43. Seventer R, Bach FW, Toth CC, Serpell M, Temple J, Murphy TK, Nimour M. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial. Eur J Neurol. 2010 Aug;17(8):1082-9 **(nieadekwatna populacja)**

44. Smith TL, Baldwin A, Cunningham J and Cook AM. Rash associated with pregabalin use. Ann Pharmacother 42: 1899-1902, 2008 **(case report)**

45. Stacey BR, Dworkin RH, Murphy K, Sharma U, Emir B and Griesing T. Pregabalin in the treatment of refractory neuropathic pain: Results of a 15-month open-label trial. Pain Medicine 9: 1202-1208, 2008 **(nieadekwatna populacja)**

46. Straube S, Derry S, McQuay HJ and Moore RA. Enriched enrolment: Definition and effects of enrichment and dose in trials of pregabalin and gabapentin in neuropathic pain. A systematic review. British journal of clinical pharmacology 66: 266-275+334, 2008 **(przegląd systematyczny)**

47. Toth C. Drug safety evaluation of pregabalin. Expert Opin Drug Saf 11: 487-502, 2012 **(wtórne)**

48. Vadalouca A, Raptis E, Moka E, Zis P, Sykioti P and Siafaka I. Pharmacological Treatment of Neuropathic Cancer Pain: A Comprehensive Review of the Current Literature. Pain Practice 12: 219-251, 2012 **(wtórne)**

49. Vadalouca A., Raptis E., Moutzouri A. Pregabalin for the management of neuropathic cancer pain: preliminary results. #rd International Congress on Neuropathic Pain (Athens, Greece: May 27, 2010) **(abstrakt konferencyjny)**

50. Vidal O. Pregabaline monotherapy in cancer patients. European Journal of pain ; supplements 4 (2010) 47-146 **(abstrakt konferencyjny)**

51. Vondracek P, Oslejskova H, Kepak T, Mazanek P, Sterba J, Rysava M and Gal P. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. Eur J Paediatr Neurol 13: 332-336, 2009 **(nieadekwatna populacja)**

52. Vorobeychik Y, Gordin V, Mao J and Chen L. Combination therapy for neuropathic pain: A review of current evidence. CNS Drugs 25: 1023-1034, 2011 **(przegląd systematyczny)**

53. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, Vegt MH, Hollmann MW and Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. Pain 136: 150-157, 2008 **(nieadekwatna populacja)**

54. Watson CPN, Gilron I and Sawynok J. A qualitative systematic review of head-to-head randomized controlled trials of oral analgesics in neuropathic pain. Pain Research and Management 15: 147-157, 2010 **(przegląd systematyczny)**

55. Wong L and Turner L. Treatment of post-burn neuropathic pain: Evaluation of pregabalin. Burns 36: 769-772, 2010 **(nieadekwatna populacja)**

56. Xochilcal-Morales M, Castro EM, Guajardo-Rosas J, Obregon TN, Acevedo JC, Chucan JMG, Plancarte-Sanchez R, Davila G, Wajsbrot D, Guerrero M and Vinueza R. A prospective, open-label, multicentre study of pregabalin in the treatment of neuropathic pain in Latin America. Int J Clin Pract 64: 1301-1309, 2010 **(nieadekwatna populacja)**

57. Zaccara G, Perucca P and Gangemi PF. The adverse event profile of pregabalin across different disorders: A meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 68: 903-912, 2012 **(przegląd systematyczny)**

58. Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L. The adverse events profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled tirals. Epilepsia. 2011 Apr;52(4):826-36 **(przegląd systematyczny)**

59. Anastassiou E, Iatrou CA, Vlaikidis N, Vafiadou M, Stamatiou G, Plesia E, Lyras L and Vadalouca A. Impact of pregabalin treatment on pain, pain-related sleep interference and general well-being in patients with neuropathic pain: A non-interventional, multicentre, post-marketing study. *Clinical Drug* Investigation 31: 417-426, 2011 **(badanie obserwacyjne)**

60. Harmark L, van Puijenbroek E and van Grootheest K. Longitudinal monitoring of the safety of drugs by using a web-based system: The case of pregabalin. Pharmacoepidemiol Drug Saf 20: 591-597, 2011 **(badanie obserwacyjne)**

61. Harmark L, van PE, Straus S and van GK. Intensive monitoring of pregabalin: results from an observational, Web-based, prospective cohort study in the Netherlands using patients as a source of information. Drug Saf 34: 221-231, 2011 **(badanie obserwacyjne)**

62. Lampl C, Schweiger C, Haider B and Lechner A. Pregabalin as mono- or add-on therapy for patients with refractory chronic neuropathic pain: a post-marketing prescription-event monitoring study. Journal of neurology 257: 1265-1273, 2010(**badanie obserwacyjne)**

63. Saif MW, Syrigos K, Kaley K and Isufi I. Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. Anticancer Res 30: 2927-2933, 2010.y 257: 1265-1273, 2010 **(nieadekwatna populacja)**

64. Sendra JM, Junyent TT and Pellicer MJR. Pregabalin-induced hepatotoxicity. Ann Pharmacother 45: 32, 2011 **(case report)**

65. NCT00892008. A Post Marketing Surveillance Study On Pregabalin (Lyrica) On Efficacy, Safety And Tolerability Of Pregabalin (PAINS) **(badanie obserwacyjne)**

66. NCT01220180. Lyrica (Pregabalin) Korean Post Marketing Surveillance Study **(badanie obserwacyjne)**

67. NCT00380874. Prevention And Treatment Of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy In Subjects With Advanced Colorectal Cancer **(nieadekwatna populacja)**

68. Toelle TR, Varvara R, Nimour M, Emir B and Brasser M. Pregabalin in neuropathic pain related to DPN, cancer and back pain: Analysis of a 6-week observational study. Open Pain J 5: 1-11, 2012 **(badanie obserwacyjne)**

69. Fuzier R, Serres I, Guitton E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL; French Network of Pharmacovigilance Centres.Adverse drug reactions to gabapentin and pregabalin : a review of the French pharmacovigilance database. Drug Saf. 2013 Jan;36(1):55-62 **(badanie obserwacyjne)**

70. Ana Mañas Juan Pablo Ciria Maria Carmen Fernández Maria Luisa Gonzálvez Virginia Morillo. Post hoc analysis of pregabalin vs. non-pregabalin treatment in patients with cancer-related neuropathic pain: better pain relief, sleep and physical health. Clin Transl Oncol (2011) 13:656-663 **(badanie obserwacyjne)**

71. Dzierżanowski T. Ból nowotworowy o wielorakim umiejscowieniu – opis przypadku. Medycyna Paliatywna 2010; 2: 107–111 **(case report)**

72. Ciałkowska-Rysz A., Dzierżanowski T. Ból neuropatyczny u pacjenta z naciekiem nowotworowym okolicy lędźwiowo-krzyżowej – opis przypadku. Medycyna Paliatywna 2012; 4: 229–231 **(case report)**

73. Raptis E., Vadalouca A., Stavropoulou E. Pregabalin vs opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study. Paln Pract. 2013 Mar 6. doi: 10.1111/papr.12045. [Epub ahead of print] **(nieadekwatny komparator)**

74. Cardenas D.D., Nieshoff E.C., Suda K. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathicpain due to spinal cord injury. *Neurology* 2013;80;533; Published online before print January 23, 2013 DOI 10.1212/WNL.0b013e318281546b **(nieadekwatna populacja)**

14. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka badań nieopublikowanych 21

Tabela 2. Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Mishra 2012*) 28

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (*Mishra 2012*) 29

Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania (*Mishra 2012*) 30

Tabela 5. Charakterystyka interwencji *Mishra 2012* 30

Tabela 6. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*Mishra 2012*) 32

Tabela 7. Różnica średnich końcowych wartości poziomu nasilenia bólu w oparciu o skalę VAS; okres obserwacji 4 tygodnie (*Mishra 2012*) 33

Tabela 8. Liczby i odsetki pacjentów z bólem przyszywającym po 4 tygodniach obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans (*Mishra 2012*) 33

Tabela 9. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: ból przeszywający (*Mishra 2012*) 34

Tabela 10. Liczby i odsetki pacjentów upośledzeniem czucia (dyzestezja) po 4 tygodniach obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans (*Mishra 2012*) 34

Tabela 11. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny efektywności interwencji dla punktu końcowego: upośledzenie czucia (dyzestezja) (*Mishra 2012*) 35

Tabela 12. Odsetek pacjentów z allodynią po 4 tyg. okresie obserwacji (*Mishra 2012*) 35

Tabela 13. Odsetek pacjentów z bólem palącym po 4 tyg. okresie obserwacji (*Mishra 2012*) 36

Tabela 14. Liczby i odsetki pacjentów u których odnotowano zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę po 4 tygodniach obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans (*Mishra 2012*) 37

Tabela 15. Jakość życia, ogólny stan pacjenta oraz poziom satysfakcji z leczenia (*Mishra 2012*) 38

Tabela 16. Rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych oraz działania niepożądane (*Mishra 2012*) 39

Tabela 17. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pregabaliny w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3] 42

Tabela 18 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania preparatu Lyrica®[3] 46

Tabela 19 Interakcje preparatu Lyrica® z innymi produktami leczniczymi [3] 47

[redacted] **....49**

[redacted] **....52**

Tabela 22. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z podziałem na przyczyny rezygnacji (*Toelle 2012*) 55

Tabela 23. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (*Toelle 2012*) 55

Tabela 24. Charakterystyka badania (*Saif 2010, NCT00380874*) 56

Tabela 25. Działania niepożądane, które zostały pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (*NCT00380874*) 57

Tabela 26. Działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu pregabaliny (*Saif 2010*) 59

Tabela 27. Charakterystyka populacji wyjściowej z badań włączonych do analizy (*Lampl 2010, Härmark 2011, Toelle 2012, NCT01220180, NCT00892008, NCT00380874, Anastassiou 2011/NCT00843284)* 59

Tabela 28. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania (*Lampl 2010*) 61

Tabela 29. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (*Härmark 2011*) 62

Tabela 30. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania (*Toelle 2012*) 63

Tabela 31. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (*Toelle 2012*) 63

Tabela 32. Liczby i odsetki pacjentów wycofanych z badań (*NCT01220180 i NCT00892008*) 64

Tabela 33. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane (*NCT01220180, NCT00892008*) 64

Tabela 34. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły inne działania niepożądane (*NCT01220180, NCT00892008*) 65

Tabela 35. Liczby i odsetki pacjentów wycofanych z badania (*Anastassiou 2011/NCT00843284*) 66

Tabela 36. Działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu pregabaliny (*Anastassiou 2011 /NCT00843284*) 66

Tabela 37. Działania niepożądane leku zarejestrowanego –ADR (*adverse drug reactions) (Fuzier 2013*) 68

Tabela 38. Zaburzenia neuropsychiatryczne *(Fuzier 2013*) 70

Tabela 39. Opis bezpieczeństwa na podstawie opisów przypadków: *Sendra 2011* 70

Tabela 40. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – skuteczność; PGB vs GBP (4-tygodniowy okres obserwacji) (*Mishra 2012*) 74

Tabela 41. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – bezpieczeństwo; PGB vs GBP (4-tygodniowy okres obserwacji) (*Mishra 2012*) 76

Tabela 42. Charakterystyka badania (*Toelle 2012*) 88

Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa pacjentów *(Toelle 2012)* 89

Tabela 44. Odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach obserwacji (*Toelle 2012*) 90

Tabela 45. Procent pacjentów z bólem łagodnym, umiarkowanym, silnym po 6 tygodniach obserwacji (*Toelle 2012*) 90

Tabela 46. Procent pacjentów z łagodnym, umiarkowanym, silnym zaburzeniem snu spowodowanym nowotworowym bólem neuropatycznym po 6 tygodniach obserwacji względem wartości wyjściowych (*Toelle 2012*) 91

Tabela 47. Procent pacjentów z łagodnym, umiarkowanym, silnym zakłóceniem snu spowodowanym nowotworowym bólem neuropatycznym po 6 tygodniach obserwacji względem wartości wyjściowych (*Toelle 2012*) 91

Tabela 48. Dobre samopoczucie *„well-being"* po 6 tyg. obserwacji(*Toelle 2012*) 92

Tabela 49. Średnia zmiana liczby punktów w skalach: BPI-SF, MOS, SF-12 po 8 tygodniach względem wartości wyjściowych *(Manas 2011)* 93

Tabela 50. Charakterystyka badania (*Raptis 2013*) 95

Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa pacjentów *(Raptis 2013)* 95

Tabela 52. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa (*Raptis 2013*) 96

Tabela 53 Strategia wyszukiwania w bazie CRD (pregabalina) 97

Tabela 54 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed 98

Tabela 55 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane **99**

Tabela 56 Strategia wyszukiwania w bazie Embase **100**

Tabela 57. Opis skali *Jadad* **102**

Tabela 58. Ocena wiarygodności badania *Mishra 2012* **102**

Tabela 59. Skala sprawności ECOG **111**

15. SPIS ILUSTRACJI

Rysunek 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) 101

Rysunek 2. Krótki Inwentarz Bólu (BPI – SF, *Brief Pain Inventory – Short Form*) 109

Rysunek 3. Skala numeryczna (NRS - *Numerical Rating Scale*) 111

Rysunek 4. Skala słowna (VRS - *Verbal Rating Scale*) – skala Likkerta.....111

Rysunek 5. Skala wzrokowo-analogowa (VAS - *Visual Analogue Scale)* 111

Rysunek 6. Kwestionariusz jakości snu Pittsburgh (PSQI - *Pittsburgh Sleep Quality Index*).....112

Rysunek 7. MOS Scale (Medical Outcomes Study Sleep Scale).....115

Rysunek 8. Kwestionariusz do oceny jakości życia SF 12: komponent fizyczny i psychiczny (SF 12 PCI and MCS, Short Form Survey Instrument: physical and mental component summary) 117

Rysunek 9. Skala LANSS (The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale.120