



## Rekomendacja nr 37/2015

z dnia 7 maja 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lyrica  
(pregabalina) 75 mg, kaps., 14 sztuk; Lyrica (pregabalina) 75 mg,  
kaps., 56 sztuk, Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 14 sztuk, Lyrica  
(pregabalina) 150 mg, kaps., 56 sztuk, we wskazaniu: leczenie  
dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku  
skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 14 sztuk, EAN: 5909990009282

Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 56 sztuk, EAN: 5909990009299

Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 14 sztuk, EAN: 5909990009350

Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 56 sztuk, EAN: 5909990009367

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii z kategorią dostępności: lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejącej grupy limitowej: 242.0 (Leki działające na układ nerwowy – pregabalina).

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii na proponowanych warunkach.

Główne badanie, na podstawie którego oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo wskazuje na niewielką przewagę pregabaliny nad amitryptyliną. Ze względu na fakt, że jest to badanie o niskiej wiarygodności, które przeprowadzono na niewielkiej populacji (N=50), uzyskane wyniki mogą w ograniczonym stopniu mieć przełożenie na praktykę kliniczną. Ponadto nie stanowią jednoznacznego dowodu na skuteczność pregabaliny w neuralgii popółpaścowej we wnioskowanym wskazaniu (brak w badaniu informacji na temat wcześniejszego leczenia).



Pregabalina w dawce 300 mg (wprowadzaną do terapii po 2 tyg. leczenia) oraz w dawce 600 mg (wprowadzaną do leczenia po 3 tygodniach terapii), przy proponowanych warunkach cenowych jest terapią kosztowo-niefektywną.

Ograniczenie porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz opłacalności terapii względem jednej alternatywnej technologii medycznej przedstawia nową technologię jedynie wycinkowo i przez to ogranicza użyteczność przedstawionych analiz w procesie wydawania rekomendacji.

Z uwagi na istotny problem zdrowotny, jakim jest leczenie bólu, **Prezes Agencji uznaje za zasadne** zapewnienie dostępności do terapii, która może dla części pacjentów stanowić alternatywę i **rekomenduje** ewentualne objęcie refundacją leku Lyrica w ocenianym wskazaniu, ale pod warunkiem zapewnienia kosztu terapii dla NFZ i kosztu terapii dla pacjenta w wysokości nie wyższej niż koszt amitryptyliny lub do kosztu najtańszego opioidu oraz pod warunkiem ustalenia we wskazaniu refundacyjnym jednoznacznej w odniesieniu do czasu, definicji neuralgii popółpaścowej.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lyrica w postaci kapsułek, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi:

Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 14 sztuk [redacted]

Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 56 sztuk [redacted]

Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 14 sztuk [redacted]

Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 56 sztuk [redacted]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejącej grupy limitowej: 242.0 - Leki działające na układ nerwowy - pregabalina. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### Problem zdrowotny

Neuralgia popółpaścowa (ang. postherpetic neuralgia, PHN) to przewlekły zespół bólowy o charakterze neuropatycznym. Jest najczęstszym powikłaniem po infekcji wirusem *Herpes zoster*, który wywołuje u ludzi ospę wietrzną i półpasiec. Wirus ten wykazuje duże powinowactwo do nerwów, w których wywołuje stany zapalne, a także przedostaje się do zwojów rdzeniowych, w których może przebywać wiele lat nie wywołując objawów (faza latencji – utajenia). Częściowa aktywacja wirusa może mieć miejsce w czasie osłabionej odporności i deficytu immunologicznego wywołując czucie bólu i zmiany dermatologiczne. Czynnikiem ryzyka są także: podeszły wiek, immunosupresja, płeć żeńska, występowanie ostrego bólu oraz dermatomalne urazy, półpasiec w pierwszej gałęzi nerwu trójdzielnego, cukrzyca, nowotwór, półpasiec o ciężkim przebiegu oraz choroby osłabiające odporność.

Czas, kiedy ból związany z infekcją półpaśca można uznać za ból spowodowany PHN nie został ustalony w sposób jednoznaczny. W literaturze wskazuje się, że ból który utrzymuje się lub ponownie pojawia po wygojeniu zmian skórnych w okresie powyżej 3 miesięcy od chwili rozpoczęcia choroby określany jest jako neuralgia popółpaścowa, wcześniej występujące objawy nazywa się neuralgią półpaścową. Według innej definicji PHN to ból utrzymujący się powyżej 3 miesięcy lub ujawniający

się ponownie w ciągu 30 - 120 dni od zagojenia zmian skórnych powstałych na skutek infekcji wirusem.

W obwodowym bólu neuropatycznym wyróżnia się neuralgię (nerwoból) oraz neuropatię. Neuralgia to ból nerwów pojawiający się bez objawów uszkodzenia tego nerwu. Neuropatia to stan, w którym występują objawy uszkodzenia nerwu. Neuralgii nigdy nie towarzyszą cechy charakterystyczne dla przebiegu neuropatii tj.: ubytek czucia, zaburzenia ruchowe oraz zmiany troficzne.

Do czynników rokowniczych zaliczamy dodatkowe blizny pólpaścowe i ich stopień (intensywność), w wyniku których rośnie ryzyko długotrwałej, odpornej na wyleczenie neuralgii popólpaścowej.

Ze względu na rozbieżności w definicji choroby różnie szacuje się wskaźniki epidemiologiczne. Neuralgia popólpaścowa występuje od 9% do 14% lub do 34% chorych, którzy przebyli półpasiec. Zgodnie z wynikami brytyjskiego badania epidemiologicznego częstość występowania półpaśca szacuje się na 5,23 przypadków na 1 000 osób na rok, przy czym u 13,7% z nich po upływie 3 miesięcy stwierdza się objawy neuralgii popólpaścowej. Odsetek jej występowania w populacji ogólnej jest oceniany na 0,4 przypadki na 1 000 osób na rok. Neuralgia popólpaścowa dotyczy 10-15% wszystkich pacjentów wcześniej chorujących na półpasiec. Częstość występowania neuralgii popólpaścowej zwiększa się z wiekiem - występuje u 27% chorych w wieku powyżej 55 lat, u 48% chorych powyżej 60 r. ż. oraz u około 50% osób w wieku powyżej 70 lat. Według innych danych szansa wystąpienia PHN wynosi 2% u chorych na półpaśca w wieku poniżej 50 lat, u ponad 20% pacjentów w wieku powyżej 50 lat oraz około 35% w wieku powyżej 80 lat.

Natężenie i czas trwania bólu zależą od wieku: ból trwa ponad 1 rok u 22% pacjentów w wieku 55 lat, i u 48% chorych z półpaścem w wieku 70 lat. Ból ustępuje samoistnie w ciągu kilku miesięcy, jednak u części chorych może utrzymywać się latami, lub może trwać do końca życia.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wytyczne kliniczne nie przedstawiają jednoznacznych zaleceń w leczeniu bólu w neuralgii popólpaścowej. Nie wskazują także na schemat postępowania z pacjentem, nie wykluczają terapii złożonych i nie wykluczają możliwości zastosowania leku I linii w kolejnych liniach leczenia bólu w neuralgii popólpaścowej. Co sprawia, że jest bardzo trudno wskazać jednoznacznie właściwy schemat postępowania i jedną tylko alternatywną technologię medyczną.

Wytyczne kliniczne zalecają w pierwszej kolejności zastosowanie pregabaliny, gabapentyny, 8% kapsaicyny, 5 % lidokainy w plastrach, amitryptyliny i opioidów. Głównymi kryteriami wyboru leku na początku terapii powinny być nasilenie i charakterystyka bólu, występowanie objawów i chorób współistniejących.

W Polsce ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu finansowane są następujące technologie medyczne:

- amitryptylina w neuralgii,
- karbamazepina w neuralgii
- opioidy w przewlekłej neuralgii popólpaścowej.

Wnioskodawca jako komparator dla pregabaliny wskazał amitryptylinę i placebo. Z punktu widzenia finansowania terapii ze środków publicznych, placebo nie stanowi istotnego komparatora. Amitryptylina jest technologią obecnie refundowaną i stosowaną we wnioskowanym wskazaniu. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z opinią Rady Przejrzystości nr 27/2014 z dnia 20 stycznia 2014r amitryptylina jest rekomendowana w pierwszej linii leczenia, w związku z tym nie jest to terapia,

która w pełni stanowi alternatywną technologię medyczną. Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie w II linii leczenia po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Należy uwzględnić, że u części pacjentów leczenie nie będzie zmienione i wówczas amitryptylina stanowi komparator, ale nie przedstawia ona pełnego spektrum terapii, gdyż u części pacjentów do monoterapii amitryptyliną można dołączyć kolejny lek lub można zmienić terapię amitryptyliną na inną substancję.

Jako komparator można także było rozważyć karbamazepinę. Amitryptylina i karbamazepina są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Inną technologią refundowaną w neuralgii popółpaścowej są opioidy, finansowane w przypadku silnego i przewlekłego bólu i w opinii ekspertów zalecane do stosowania po niepowodzeniu leczenia lekami I wyboru (pregabalina, amitryptylina, gabapentyna).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt Lyrica jest wskazany w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych, a także w leczeniu skojarzonym padaczki - napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie wtórnie uogólnione. Produkt Lyrica jest wskazany w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych u osób dorosłych.

Objęcie refundacją jest wnioskowane dla stosowania produktu leczniczego Lyrica we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii.

Produkt Lyrica zawiera substancję leczniczą pregabalinę, która wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko  $\alpha 2-\delta$ ) otwieranego poprzez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym.

Leczenie pregabalina 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.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocenę kliniczną leku Lyrica we wskazaniu obejmującym leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii oparto na 5 randomizowanych badaniach klinicznych (RCT): 1 badanie, w którym porównywano pregabalinę z amitryptyliną (Achar 2013, Achar 2012) oraz 4 badania, w których porównywano pregabalinę z placebo (Stacey 2008, Seventer 2006, Sabatowski 2004, Dworkin 2003) w grupie pacjentów z neuralgią popółpaścową. Z uwagi na fakt, że placebo nie stanowi alternatywnej technologii medycznej istotnej z punktu widzenia wydawanej rekomendacji, odstąpiono od szczegółowego prezentowania wyników porównania pregabaliny z placebo.

### *Porównanie z amitryptyliną*

Badanie Achar 2012/2013 jest jednośrodkowym, randomizowanym, równoległym, kontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym metodą próby otwartej w którym porównywano leczenie za pomocą amitryptyliny i pregabaliny (produkt leczniczy Lyrica). Badanie zostało ocenione na 2/5 pkt w skali Jadad. Okres obserwacji trwał w badaniu 6 miesięcy. Badana interwencja polegała na podawaniu pregabaliny (PGB) rano i wieczorem w zmieniających się dawkach, (dawka początkowa to 75 mg/d OD, zwiększana po 5 dniach do 75 mg BID (150 mg/dz.). Komparatorem w badaniu była amitryptylina podawana wieczorem w zmieniających się dawkach, (dawka początkowa to 10 mg/dz., zwiększana w ciągu 5 dni do 25 mg/dz. OD). Jednym z założeń badania było wykluczenie przyjmowania innych leków analgetycznych przez cały okres badania przez pacjentów. Obie badane grupy liczyły sobie 25 pacjentów.

W badaniu Achar 2012 i 2013 w którym porównywano interwencję obejmującą podanie pregabaliny (150 mg/dz) z amitryptyliną (25mg/dz) wykazano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo redukcji nasilenia bólu na korzyść pregabaliny

- ponad 75% i co najmniej 75%,
- ponad 80% i co najmniej 80% po 2 miesiącach terapii oraz
- co najmniej 90% po 4 miesiącach terapii.

Równocześnie nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w prawdopodobieństwie osiągnięcia redukcji nasilenia bólu:

- ponad 50%,
- co najmniej 50% po 1 miesiącu leczenia,
- ponad 90% po 4 miesiącach leczenia,
- co najmniej 100% po 6 miesiącach terapii.

### *Porównanie z placebo*

Porównanie wnioskowanej technologii polegającej na podawaniu pregabaliny z placebo oparto na 4 badaniach RCT:

- Stacey 2008 (międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, równoległe, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, ocenione na 4/5 pkt w skali Jadad. Okres obserwacji trwał 1-tydzień dla fazy wstępnej, a następnie miała miejsce 4-tygodniowa faza randomizowana. Pregabalina była podawana w zmiennych dawkach 150-600 mg/dz w dwóch dawkach dziennie.)
- Seventer 2006 (międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, równoległe, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; 3/5 pkt w skali Jadad. Okres obserwacji obejmował 1-tyg. fazy wstępnej i następnie 13-tyg. fazy randomizowanej oraz 1 tydzień okresu obserwacji (pacjenci, którzy nie weszli do fazy open label). Analizą objęci zostali pacjenci randomizowani, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku i mieli przynajmniej jeden wynik (mITT). W zależności od wartości klirensu kreatyniny pacjenci przyjmowali łącznie 150/300/600 mg pregabaliny dziennie (podzielone na dwie równe dawki). W poszczególnych grupach badanych było: 93 pacjentów w grupie z placebo, w grupach przyjmujących pregabaline: 87 pacjentów przyjmujących 150mg/dz, 98 osób w grupie przyjmującej 300mg/dz oraz 90 pacjentów przyjmujących 600 mg/dz.)

- Sabatowski 2004 (międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, równoległe, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, ocenione na 5/5 pkt w skali Jadad. Okres obserwacji badania obejmował 1-tyg. fazę wstępną i następnie 8-tyg. fazę randomizowaną. Pacjenci przyjmowali pregabalinę w łącznych dawkach 150 lub 300 mg/dz (odpowiednio w 3 równych dawkach : 3x50 mg/dz lub 3x100 mg/dz). Pacjentów przyjmujących placebo było 81, także 81 pacjentów przyjmowało dziennie 150mg pregabaliny, a 76 pacjentów 300 mg dziennie.)
- Dworkin 2003 (wieloośrodkowe, randomizowane, równoległe, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Badanie zostało ocenione na 5/5 pkt w skali Jadad. Okres obserwacji obejmował 7-dniową fazę wstępną, a następnie 8-tyg. fazę randomizowaną. Pregabalina w dawce 150 mg dziennie (3 razy po 50 mg dziennie) podawana była wszystkim pacjentom przez pierwsze 3 dni, następnie przez 4 dni dawka pregabaliny została zwiększona do 300 mg dziennie (100 mg podawane 3 razy dziennie). W 2 tygodniu badania u pacjentów z wysokim klirensiem kreatyniny (>60 ml/min) zwiększono dawkę pregabaliny do 600 mg dziennie (3 razy dziennie po 200 mg). Pozostali pacjenci, z prawidłowymi wartościami klirensu, nie mieli zmienianego dawkowania i pozostawiono u tych pacjentów dawkę 300 mg dziennie (3 razy po 100 mg dziennie).)

#### Bezpieczeństwo

- W badaniu Achar z 2012 i 2013 roku najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanym w grupie przyjmującej amitryptylinę była suchość w ustach (48%), w grupie stosującej pregabalinę najczęściej raportowano zawroty głowy (36%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była 1,6 razy wyższa w grupie amitryptyliny w porównaniu do pregabaliny (OR=1,64 [95% CI: 0,46; 5,97]. Zdarzenia niepożądane miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. W publikacji Achar 2012 podano, że żaden z pacjentów nie zrezygnował z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. W publikacji Achar z 2013 roku podano, że większość pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, w większości byli to pacjenci przyjmujący amitryptylinę.
- Metaanaliza badań, a także poszczególne wyniki z tych badań , w których porównywano pregabalinę z placebo, wykazały istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia: co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego i senności w grupie z pregabalina.
- Wyniki metaanaliz pokazały, że w grupie pregabaliny względem placebo istotny statystycznie wzrost: przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zawrotów głowy, suchości w ustach, dezorientacji, przyrostu masy ciała, ataksji, niedowidzenia, zaburzenia chodu. Wyniki poszczególnych badań dla powyższych zdarzeń niepożądanych były rozbieżne pomiędzy sobą (przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zawroty głowy, suchość w ustach, niedowidzenie) lub też wykazywały na brak różnic istotnych statystycznie (dezorientacja, przyrost masy ciała, ataksja, zaburzenia chodu).
- W badaniu Dworkin 2003 w grupie pregabaliny względem grupy placebo wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia obrzęków obwodowych, w pozostałych badaniach nie zaobserwowano takich różnic, ponadto metaanaliza tych wyników charakteryzowała się znaczną heterogenicznością. W badaniu Seventer 2006 wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia nudności w grupie pregabaliny względem placebo.
- W poszczególnych badaniach, jak i w metaanalizie wyników nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: ciężkich zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, bólu głowy, biegunki, astenii, podwójnego widzenia, zaburzenia

widzenia, bólu, potliwości, zaburzenia koordynacji. W pojedynczych badaniach pomiędzy pregabaliną a placebo nie wykazano różnic istotnych statystycznie względem ryzyka wystąpienia: amnezji, drżenia, obrzęku, obrzęku stawów, obrzęku twarzy, ospałości, splątania, stanu euforycznego, stłuczenia, upadku, zawroty głowy, wzdęć, zaparc, wzmożonego apetytu, zaburzenia mowy, zaburzenia myślenia, zaburzenia pamięci, zaburzenia równowagi, zakażenia, złego samopoczucia, zmęczenia, zmniejszenia stopnia świadomości.

- Wyniki bezpieczeństwa dla poszczególnych dawek pregabaliny, tj.: 150 mg/dz., 300 mg/dz., 600 mg/dz. w porównaniu z placebo, wykazały wyższe ryzyko w grupie pregabaliny: przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych dla dawki 300 mg/dz. i 600 mg/dz. (nie zaobserwowano takich różnic dla dawki 150 mg/dz.), zawrotów głowy dla 300 mg/dz. i 600 mg/dz. (nie wykazano takich różnic dla 150 mg/dz.), suchości w ustach dla 150 mg/dz. i 600 mg/dz. (nie wykazano takich różnic dla 300 mg/dz.), przyrostu masy ciała dla 300 mg/dz. (nie wykazano takich różnic dla 150 i 600 mg/dz.), ataksji dla 600 mg/dz. (nie wykazano takich różnic dla 150 i 300 mg/dz.). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupą pacjentów przyjmujących pregabalinę (dawki 150, 300 i 600 mg/dz.) a placebo w stosunku do: bólu głowy, biegunki, astenii, podwójnego widzenia, zaburzeń widzenia, bólu .
- Wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia senności w grupie pregabaliny (dla dawek 150 i 600 mg/dz.) w porównaniu z placebo, natomiast nie wykazano takich różnic dla dawki 300 mg/dz. W zakresie wystąpienia obrzęków obwodowych, dezorientacji, niedowidzenia, zaburzeń chodu nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla żadnej z dawek pregabaliny w porównaniu z placebo.
- Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Lyrica), najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi podczas stosowania pregabaliny są: senność, zawroty i bóle głowy. Do częstych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Lyrica należą: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zwiększenie apetytu, nastrój euforyczny, splątanie, drażliwość, dezorientacja, bezsenność, zmniejszone libido, ataksja, zaburzenia koncentracji, drżenia, zaburzenia mowy, niepamięć, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parastezje, niedoczulica, uspokojenie, zaburzenie równowagi, letarg, nieostre widzenie, podwójne widzenie, zawroty głowy, wymioty, nudności, zaparcie, biegunka, wzdęcia, uczucie rozdęcia brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej, kurcze mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, kręcz szyi, obrzęki obwodowe, obrzęki, zaburzenia chodu, upadki, uczucie podobne do występujące po spożyciu alkoholu, nietypowe samopoczucie, zmęczenie oraz zwiększenie masy ciała.
- W ChPL Lyrica zamieszczono informację o występowaniu objawów odstawienia po przerwaniu krótko- i długotrwałego leczenia pregabaliną u niektórych pacjentów. Związane to jest z występowaniem dodatkowo następujących objawów: bezsenność, bóle głowy, nudności, lęk, biegunka, zespół grypopodobny, drgawki, nerwowość, depresja, ból, nadmierne pocenie się i zawroty głowy, sugerujące uzależnienie fizyczne. Stopień nasilenia się objawów kojarzonych z zespołem odstawienia może być powiązany z wysokością dawki przyjmowanej przez pacjenta.
- Należy mieć na uwadze, że na stronach FDA oraz EMA znajdują się komunikaty informujące o możliwym ryzyku wystąpieniu myśli i zachowań samobójczych w efekcie stosowania leków przeciwpadaczkowych i przeciwdrgawkowych do których zalicza się lek Lyrica. Dodatkowo, umieszczona na powyższych stronach informacja dotycząca pacjentek przyjmujących pregabalinę, wskazuje na potrzebę udzielania dodatkowej informacji kładącej nacisk na

wpływ leku na macicę, a także na potrzebę dodatkowej rejestracji w North American Antiepileptic Drug Pregnancy Register. Związane jest to z wydzielaniem pregabaliny do mleka matki i decyzją o zaprzestaniu podawania leku Lyrica matce lub też zaprzestania karmienia piersią. FDA zamieściła informację o działaniach niepożądanych jakim są ginekomastia oraz powiększenie piersi.

#### Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie wyszukiwano wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

#### Ograniczenia

Należy podkreślić, że pomiędzy analizą kliniczną wnioskodawcy (AKL) a wskazaniem ze złożonego wniosku refundacyjnego, a także wewnątrz samej analizy, istnieje szereg rozbieżności, co wpływa na wiarygodność oszacowań, a w konsekwencji na ich użyteczność w procesie wydawania rekomendacji.

- Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów dorosłych z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii. W przedstawionych publikacjach brakuje dokładnych informacji dotyczących wcześniejszego leczenia.
- Przedstawione dowody w analizie klinicznej obejmują różnorodną populację (W zależności od badania kwalifikowano pacjentów z różnym czasem trwania PHN – w badaniu Achar 2012/2013 trwała ona więcej niż 1 miesiąc. W badaniu Dworki 2003 i Sabatowski 2004 wykluczano pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie PHN gabapentyną 1200 mg/dz. W badaniach Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Seventer 2004 od chorych przyjmujących, np. leki przeciwdrgawkowe czy miejscowo łagodzące PHN wymagano przerwania leczenia i co najmniej 7 lub 14 dniowego okresu wymycia przed włączeniem do badania. Podobnie w badaniu Stacey 2008 gabapentyna musiała być odstawiona na 3 dni przed randomizacją. W badaniu tym podano, że wcześniejsze leczenie najczęściej obejmowało: gabapentynę (36%), kwas acetylosalicylowy (23,4%), paracetamol (13,7%), tramadol (13%).
- W części analizy obejmującej przeglądy systematyczne pomimo kryterium selekcji dotyczącego czasu publikacji po 2008 roku zakwalifikowano publikacje z 2005 roku autorstwa Hempenstall bez podania przyczyny.
- Badanie Achar 2012/2013 obejmowało pacjentów powyżej 40 roku życia, co wskazuje na brak dowodów w populacji poniżej tego wieku.
- Badanie przeprowadzono w nielicznych grupach chorych (N=25 w grupie leczonej pregabalina i N=25 w grupie leczonej amitryptylina). W grupie pregabaliny w porównaniu z grupą amitryptyliny było dużo więcej pacjentów z PHN 4 stopnia (20% vs. 8%) oraz bardzo silnym bólem (16% vs 8%), natomiast w grupie amitryptyliny było więcej chorych z PHN 3 stopnia (92% vs 80%).
- We wszystkich badaniach, w których komparatorem dla pregabaliny było placebo, pacjenci mogli kontynuować leczenie: paracetamolem, NLPZ, opioidami, analgetykami nieopiodowymi lub lekami przeciwdepresyjnymi.
- Długość fazy randomizowanej była różna dla poszczególnych badań i wynosiła od 4 tyg. (Stacey 2008), z 8 tyg. (Dworkin 2003, Sabatowski 2004) do 13 tyg. (Seventer 2006).



- Dawkowanie pregabaliny w poszczególnych badaniach było różne. W części z nich było stałe a w części było ono zmienne w trakcie badania. Wyniki przedstawiano łącznie dla 300 mg/dz. i 600 mg/dz. (Dworkin 2003), dla dawki 150 mg/dz. i 300 mg/dz. (Sabatowski 2004), a także 600 mg/dz. (Seventer 2006) lub dla dawki 300 mg/dz. i w zakresie 150-600 mg/dz. (w zależności od uzyskiwanego efektu dla poszczególnego pacjenta) (Stacey 2008). Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiano oddzielnie dla każdej z dawek pregabaliny (oprócz publikacji Dworkin 2003, gdzie przedstawiano wyniki dla obu dawek łącznie).
- Stopień utraty pacjentów z badań był różny i jego zakres wyniósł:
  - Pregabalina w dawce 150 mg/dz. od 12,3% (Sabatowski 2004) do 29,9% (Seventer 2006),
  - Pregabalina w dawce 300 mg/dz. od 21% (Stacey 2008, Sabatowski 2004) do 36,7% (Seventer 2006),
  - Pregabalina w dawce 600 mg/dz. 36,6% (Seventer 2006)
  - Pregabalina w dawce 150-600 mg/dz. łącznie od 5,5% (Stacey 2008) do 34,8% (Dworkin 2003)
  - dla placebo od 11,9%(Dworkin 2003) do 36,6% (Seventer 2004).

Wycofania z badania w grupie przyjmującej pregabalinę były spowodowane występowaniem zdarzeń niepożądanych (wraz ze wzrostem dawki rósł odsetek wycofań z powodu działań niepożądanych, a malał z powodu braku skuteczności leczenia). W grupie placebo stopień wycofania się z badania związany był z brakiem skuteczności leczenia.

- Większość badań miało przeprowadzoną analizę skuteczności na populacji ITT. Badanie Seventer 2006 miało zmodyfikowaną analizę ITT do pacjentów którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku oraz mieli przynajmniej jeden wynik dotyczący skuteczności). W badaniu Sabatowski 2004 i Achar 2012/2013 wykonano analizę PP (per protocole).
- Pomimo różnic dotyczących dawkowania czy długości fazy randomizowanej, przeprowadzono metaanalizy wyników otrzymanych przy różnych okresach obserwacji (jeżeli dany punkt końcowy występował przynajmniej w 2 badaniach). Wyniki skumulowano w metaanalizie dla wszystkich zastosowanych dawek pregabaliny, a także oddzielnie dla dawek 150 mg/dz., 300 mg/dz. i 600 mg/dz.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności terapii pregabaliną w postaci tabletek stosowanej w leczeniu pacjentów z neuralgią popółpaścową (PHN) po niepowodzeniu co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii w porównaniu z amitryptyliną wnioskodawca przeprowadził wykorzystując technikę kosztów – użyteczności. Ocenę kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Przyjęto 6 – miesięczny horyzont czasowy. W modelu uwzględniono koszty leków (pregabalina, amitryptylina, opioidy) oraz koszty pozalekowe (porady ambulatoryjne, hospitalizacje). Analiza została przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych z badania Achar 2012/2013 i Snedecor 2014.

Przeprowadzona analiza wykazała że w analizie podstawowej ICUR wyniósł 69 691,29 PLN bez RSS [redacted] z perspektywy NFZ oraz 74 671,57 PLN bez RSS [redacted] z perspektywy wspólnej.

W zależności od opakowania leku Lyrica progowe ceny zbytu netto wynoszą:

- Lyrica 75 mg x 14 kaps w perspektywie NFZ 63,68 zł bez RSS [redacted], w perspektywie wspólnej 59,70 zł bez RSS [redacted]
- Lyrica 75 mg x 56 kaps w perspektywie NFZ 254,73 bez RSS [redacted], w perspektywie wspólnej 238,78 bez RSS i [redacted]
- Lyrica 150 mg x 14 kaps w perspektywie NFZ 110,32 bez RSS [redacted], w perspektywie wspólnej 103,41 bez RSS i [redacted]
- Lyrica 150 mg x 56 kaps w perspektywie NFZ 441,26 bez RSS [redacted], w perspektywie wspólnej 413,62 bez RSS i [redacted]

Analiza wrażliwości wykazała, że w większości scenariuszy rozpatrywana interwencja jest kosztowo-efektywna. Niemniej istotny jest również fakt, że:

- w dawkach wskazywanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (300 i 600 mg pregabaliny) terapia pregabalina [redacted].

Założenia przyjęte przez wnioskodawcę, które budzą wątpliwości co do wyników analizy i które mogą sprawić, że przedstawione wyniki nie będą miały potwierdzenia w rzeczywistości są następujące:

- Brak porównania z lekami opioidowymi, które mogą być zastosowane po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii. Przy aktualnym wachlarzu terapii przeciwbólowych w Polsce finansowanych ze środków publicznych, brak leczenia przeciwbólowego nie stanowi komparatora, który odzwierciedlałby praktykę kliniczną. Podobne ograniczenie stanowi nie uwzględnienie leczenia skojarzonego.
- Nie odnaleziono użyteczności w pełni odpowiadających punktom końcowemu badania Achar 2012/2013. W badaniu tym oceniono odsetek pacjentów z satysfakcjonującą poprawą, która została zdefiniowana przez autorów badania jako redukcja nasilenia bólu w określonym punkcie obserwacyjnym badania. Biorąc pod uwagę powiązanie tego punktu końcowego z nasileniem bólu uznano, że użyteczności uzależnione od nasilenia bólu będą mogły właściwie określić jakość życia modelowanej populacji. Do badania Achar 2012/2013 włączono pacjentów z ciężkim (86%) lub umiarkowanym nasileniem bólu. Z uwagi na szerszy zakres skali w publikacji Serpell 2014 (niż w pozostałych odnalezionych zestawach użyteczności) dla stanu z łagodnym nasileniem bólu (do 4) praktycznie wszyscy pacjenci z >50% redukcją nasilenia bólu kwalifikują się do stanu „łagodny ból”.
- Większość wysokiej jakości badań przedstawiona przez wnioskodawcę dotyczyło porównania pregabaliny z placebo a nie z komparatorem wybranym przez wnioskodawcę.
- Analiza nie uwzględniała kosztów działań niepożądanych leków.
- W analizie wrażliwości nie przetestowano parametrów z zakresu rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pochodzących z badania Achar 2012/2013, które nie wykazały istotności statystycznej w porównaniu do amitrypyliny. Może to być powodem niedoszacowania kosztów porównywanych terapii.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Analiza kliniczna zawiera randomizowane badania klinicznych (RCT) dowodzące przewagę przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w związku z czym zachodzą okoliczności opisane art. 13 ust 3 ustawy o refundacji.



### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej (PHN) wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2016-2017), osobno z perspektywy płatnika publicznego i osobno z perspektywy pacjenta.

W analizie uwzględniono koszty leku Lyrica, koszty leków refundowanych stosowanych w PHN (średnie ważone udziałem poszczególnych opakowań w refundacji wg danych NFZ z okresu I-X.2014 r.), oraz koszty leków nier refundowanych w PHN (średnie arytmetyczne.). Koszty blokad zewnątrzoponowych/układu współczulnego, wizyt ambulatoryjnych w poradni leczenia bólu oraz hospitalizacji uznano za koszty nieróżnicujące.

Liczbę pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji określono na 4 874 osób w pierwszym roku i 6 491 osób w drugim roku refundacji, spośród 9 211 osób w pierwszym roku i 9 202 osób w drugim roku, u których występuje wnioskowane wskazanie, tj. osoby leczone ze zdiagnozowanym PHN.

Poszczególne warianty analizy zostały przyjęte na różny odsetek osób leczonych za pomocą pregabaliny na:

Analiza podstawowa dla pozytywnej decyzji o refundacji leku Lyrica wykazała, że roczne wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o [redacted] w pierwszym roku i o [redacted] w drugim roku. Wydatki z perspektywy pacjenta spadną o [redacted] w drugim roku. Uzyskane oszczędności ze strony pacjenta związane są z niższymi kosztami stosowania pregabaliny (w porównaniu do dotychczas stosowanych leków nierefundowanych) oraz zmniejszenia sprzedaży leków nierefundowanych.

Analiza scenariuszów skrajnych wykazuje, że wariant minimalnym związany z objęciem refundacją leku Lyrica generuje [redacted] w drugim roku z perspektywy NFZ. W perspektywie pacjenta wykazano [redacted]. Wariantu maksymalny po pozytywnej decyzji refundacyjnej wykazuje [redacted] w drugim roku refundacji. W tym samym scenariuszu pacjent ma wykazane [redacted].

Na wiarygodność i precyzję wyników analizy oraz ich użyteczność w procesie wydawania rekomendacji i dalej w procesie refundacyjnym mają przede wszystkim poniższe założenia:

- Liczebność populacji została ustalona na podstawie danych z rocznika demograficznego z 2014 roku, analizy danych epidemiologicznych, a także wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. W szacowaniu wielkości populacji docelowej nie została uwzględniona chorobowość PHN ze względu na brak odpowiednich danych dla populacji polskiej. Populacja pacjentów z PHN została zmniejszana o liczbę osób obecnie uprawnionych do stosowania refundowanej pregabaliny, czyli osób u których występuje PHN w przebiegu choroby nowotworowej. Liczba osób z chorobą nowotworową z towarzyszącą PHN ustalono jako niezmienną populację wynoszącą 871 osób w kolejnych latach objętych analizą. Powyższe oszacowania zostały oparte na podstawie średnich wartości odsetków zapadalności na pólpaśca oraz PHN w przebiegu procesu nowotworowego.
- W założeniu analizy wpływu na budżet wnioskowanej technologii założono, że pregabalina będzie zastępować leki nierefundowane niż amitryptylinę, która jest refundowana w rozpatrywanym wskazaniu. Co kwestionuje zasadność oceny skuteczności przedstawionej w analizie klinicznej.
- Na podstawie ankiety eksperckiej założono, że odsetek pacjentów, którzy skorzystaliby z leczenia pregabaliną w populacji wnioskowanej po otrzymaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wyniosłoby [redacted] w wariantie podstawowym i maksymalnym. Dla większości pacjentów terapia pregabaliną będzie terapia dodaną, u pozostałych pacjentów zastąpi leki nierefundowane stosowane przez tych pacjentów. Powyższe założenie jest założeniem własnym wnioskodawcy bez poparcia odpowiednimi danymi uzasadniającymi powyższe podejście. Należy mieć na uwadze, że w opinii samych ekspertów populacja chorych objęta rozpatrywaną refundacją leku Lyrica jest trudna do oszacowania.
- Przy założeniu, że koszt pregabaliny zostanie zważony udziałem poszczególnych opakowań preparatu Lyrica wg poziomów zaopatrzenia zadeklarowanych we wnioskach refundacyjnych, zmiana ta wpłynie w minimalnym stopniu na wyniki analizy wnioskodawcy z perspektywy

NFZ [redacted] ale w większym stopniu rzutuje to na wyniki z perspektywy pacjenta [redacted].

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy jest przedstawienie rozwiązania, dzięki któremu nastąpi uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego wyrównujących dodatkowe koszty poniesione w związku z refundacją pregabaliny w postaci leku Lyrica. Wnioskodawca zaproponował wprowadzenie odpowiedników dla trastuzumabu (Herceptin; grupa limitowa 1082.0), leku stosowanego w ramach programu lekowego objętego 100% refundacją, bezpłatnego dla pacjenta. Wprowadzenie tańszych odpowiedników dla trastuzumabu spowoduje obniżenie limitu finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat, z założeniem że wysokość uwolnionych środków będzie na takim samym poziomie w kolejnych latach. Analiza objęła jedynie koszt leków. Wnioskodawca szacuje, że przedstawiona przez niego propozycja wygeneruje ok 58,9 mln zł oszczędności w pierwszym roku i 60,1 mln zł w drugim roku analizy co zrównoważy wydatki poniesione na refundację leku Lyrica.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Spośród odnalezionych wytycznych klinicznych (7 dokumentów) dotyczących stosowania pregabaliny we wskazaniu neuralgia popółpaścowa 6 z nich zaleca stosowanie pregabaliny w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej. W 5 dokumentach zaleca się pregabalinę jako terapię I rzutu (Polskie Towarzystwo Badania Bólu i Towarzystwo Neurologiczne 2014, European Federation of Neurological Societies 2010, National Institute for Health and Clinical Excellence 2014, Nalamachu 2012, Chetty 2012). W wytycznych American Academy of Neurology z 2004 roku nie wskazuje się na określoną linię terapii. W wytycznych Gan 2013 zaleca się stosowanie pregabaliny w ramach terapii II linii leczenia po niepowodzeniu terapii z lidokainą lub kapsaicyną. W tej samej rekomendacji pregabalina zalecana jest do stosowania w I linii leczenia w przypadku umiarkowanej do silnej neuralgii popółpaścowej.

Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące finansowania pregabaliny w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego (Scottish Medicines Consortium - SMC 2009) lub w bólu neuropatycznym (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2012). Rekomendacja SMC 2009 zaleca stosowanie pregabaliny u pacjentów, u których leczenie lekami I i II rzutu okazało się nieskuteczne. Autorzy rekomendacji zwracają uwagę na fakt, że badania kliniczne donoszące o skuteczności rozpatrywanej terapii są badaniami otwartymi bez randomizacji i grupy kontrolnej, z małą liczbą pacjentów, a także ze zróżnicowaną metodologią pomiędzy nimi. Rekomendacja PBAC 2012 zaleca stosowanie pregabaliny w dalszych liniach leczenia we wskazaniu ból neuropatyczny.

Wnioskowane wskazanie obejmuje neuralgię popółpaścową, jest to zarazem mniejszy zakres niż wspomniane w powyższych rekomendacjach: obwodowy ból neuropatyczny i ból neuropatyczny.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że lek Lyrica refundowany jest w krajach UE i EFTA:

- w opakowaniu 75mg x 14szt:

- 100% poziom refundacji jest w krajach: Austria (II linia leczenia po niepowodzeniu leczenia w skojarzeniu za pomocą gabapentyny), Bułgaria (tylko w neuropatii cukrzycowej), Czechy (ból neuropatyczny), Dania (ból neuropatyczny), Islandia (ból neuropatyczny), Niemcy, Norwegia, Portugalia, Szwajcaria, Szwecja (w bólu neuropatycznym w II linii po leczeniu gabapentyną lub amitryptyliną), Włochy
- 90% poziom refundacji jest na Litwie
- 50% poziom refundacji jest w Rumunii (dla wskazania ból neuropatyczny)
- 35% poziom refundacji jest w Finlandii
- Instrument dzielenia ryzyka ma zastosowanie w Estonii, w której poziom refundacji wynosi 50%. –

w opakowaniu 75 mg x 56 szt:

- 100% poziom refundacji jest w krajach: Austria, Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Dania, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Islandia, Liechtenstein, Malta, Niemcy, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy,
- 90% poziom refundacji jest na Litwie, Portugalii, na Węgrzech
- 75% poziom refundacji jest w Belgii, Grecji, Luksemburgu
- 65% poziom refundacji jest we Francji
- Instrument dzielenia ryzyka ma zastosowanie w Estonii, w której poziom refundacji wynosi 50%.
- 50% poziom refundacji jest w Rumunii (dla wskazania ból neuropatyczny)
- 35% poziom refundacji jest w Finlandii

- w opakowaniu 150 mg x 14 szt:

- 100% poziom refundacji jest w krajach: Austria, Czechy, Dania, Islandia, Norwegia, Szwecja, Włochy
- 90% poziom refundacji jest na Litwie,
- Instrument dzielenia ryzyka ma zastosowanie w Estonii, w której poziom refundacji wynosi 50%.
- 50% poziom refundacji jest w Rumunii (dla wskazania ból neuropatyczny) i Estonii
- 35% poziom refundacji jest w Finlandii

- w opakowaniu 150 mg x 56 szt:

- 100% poziom refundacji jest w krajach: Austria, Chorwacja, Czechy, Dania, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Islandia, Liechtenstein, Malta, Niemcy, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy,

- 90% poziom refundacji jest na Litwie, Portugalii, na Węgrzech
- 75% poziom refundacji jest w Belgii, Grecji, Luksemburgu
- 65% poziom refundacji jest we Francji
- 50% poziom refundacji jest w Rumunii (dla wskazania ból neuropatyczny)
- Instrument dzielenia ryzyka ma zastosowanie w **Estonii**, w której poziom refundacji wynosi 50%.
- 35% poziom refundacji jest w Finlandii

Wszystkie 4 wnioskowane opakowania refundowane są w dwóch krajach o zbliżonym do polski PKB: w Estonii i na Litwie. W Estonii ma zastosowanie instrument dzielenia ryzyka i poziom refundacji wynosi 50%. Leczenie może być zaordynowane przez lekarzy specjalistów po niepowodzeniu 3 – miesięcznego leczenia, w czasie którego nie uzyskano oczekiwanego efektu terapeutycznego, wystąpieniu działań niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia lub przy niemożności zastosowania leczenia trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi. Na Litwie poziom refundacji wynosi 90%, dodatkowo zastrzeżono, że zalecać może ten lek wyłącznie lekarz neurolog lub endokrynolog.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.03.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.436.2015.MR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 14 sztuk, EAN: 5909990009282; Lyrica (pregabalina) 75 mg, kaps., 56 sztuk, EAN: 5909990009299; Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 14 sztuk, EAN: 5909990009350; Lyrica (pregabalina) 150 mg, kaps., 56 sztuk, EAN: 5909990009367, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaściową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 59/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Lyrica (pregabalina), EAN 5909990009282, we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaściową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 60/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Lyrica (pregabalina), EAN 5909990009299, we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaściową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 61/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Lyrica (pregabalina), EAN 5909990009350, we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaściową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii” oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 62/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Lyrica (pregabalina), EAN 5909990009367, we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaściową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii”.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Lyrica (pregabalina), EAN 5909990009282, we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaściową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Lyrica (pregabalina), EAN 5909990009299, we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaściową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii”



3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Lyrica (pregabalina), EAN 5909990009350, we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii”
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Lyrica (pregabalina), EAN 5909990009367, we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii”
5. Raport nr AOTMiT-OT-4350-12/2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Lyrica (pregabalina) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z neuralgią popółpaścową w przypadku braku skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii. Analiza weryfikacyjna.