



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Pregabalina**  
**w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych:**  
**neuropatia u dzieci do 18. roku życia**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
finansowania leków zawierających daną substancję  
czynną we wskazaniach innych niż wymienione  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.422.1.14.2023  
(Aneks do opracowania nr: OT.4320.11.2020)

Data ukończenia: 20 kwietnia 2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>9</b>
3.1. Neuropatia u dzieci do 18. roku życia .....	9
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	9
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	9
3.2. Podsumowanie.....	10
<b>4. Źródła.....</b>	<b>11</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>12</b>
5.1. Wykaz leków zawierających pregabalinę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	12
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	12

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania nr OT.4320.11.2020 z dnia 4 kwietnia 2020 roku. Na podstawie ww. opracowania wydano negatywną Opinię Rady Przejrzystości nr 138/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej pregabalinum we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: neuropatii u dzieci do 18. roku życia. Jednocześnie Rada uznała za zasadną refundację leków zawierających substancję czynną pregabalinum, off-label w **bólu neuropatycznym** u dzieci do 18. roku życia.

Szczegóły dotyczące poprzedniej opinii wydanej przez Radę Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinie RP
<p style="text-align: center;"><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 138/2020 z dnia 8 czerwca 2020 r.*</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną pregabalinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. neuropatia u dzieci do 18 roku życia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r., obecnie refundacją objęte są następujące wskazania zarejestrowane dla pregabalinu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ból neuropatyczny – w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych;</li> <li>• padaczka – w leczeniu skojarzonym napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione;</li> <li>• uogólnione zaburzenia lękowe – w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (Generalised Anxiety Disorder GAD) u osób dorosłych.</li> </ul> <p>W ChPL jednego z preparatów pregabalinu zamieszczono informację dotyczącą farmakokinetyki „Farmakokinetykę pregabalinu stosowanej w dawkach 2,5; 5; 10 i 15 mg/kg mc./dobę oceniano u dzieci i młodzieży z padaczką (grupy wiekowe: od 1 do 23 miesięcy, od 2 do 6 lat, od 7 do 11 lat, od 12 do 16 lat) w badaniu farmakokinetyki i tolerancji. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia pregabalinu w osoczu po podaniu doustnym na czczo u dzieci i młodzieży był na ogół podobny we wszystkich grupach wiekowych i wynosił od 0,5 godziny do 2 godzin od podania dawki. Wartości Cmax i AUC dla pregabalinu wzrastały liniowo wraz ze zwiększaniem dawką w każdej grupie wiekowej. Wartość AUC była niższa o 30% u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 30 kg, ponieważ u tych pacjentów klirens skorygowany względem masy ciała był o 43% większy niż u pacjentów, których masa ciała wynosiła <math>\geq 30</math> kg. Czas półtrwania pregabalinu w końcowej fazie eliminacji wynosił średnio od około 3 do 4 godzin u dzieci w wieku do 6 lat i od 4 do 6 godzin u pacjentów w wieku 7 lat i starszych. Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że klirens kreatyniny był istotną współzmienną wpływającą na klirens pregabalinu po podaniu doustnym, masa ciała była istotną współzmienną wpływającą na pozorną objętość dystrybucji po podaniu doustnym, a zależności te były podobne u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych. Nie ustalono farmakokinetyki pregabalinu u pacjentów w wieku poniżej 3 miesięcy”. W ChPL wskazano, że „Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lyrica u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży (12-17 lat)” dostępne obecnie dane przedstawiono w ChPL, „nie można jednak sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania”.</p> <p>Odnalezione wytyczne odnoszą się do leczenia pacjentów powyżej 18 r.ż. Nie zidentyfikowano rekomendacji dedykowanych populacji pediatrycznej. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, do alternatywnych technologii medycznych dla pregabalinu, w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych, należą: gabapentyna, amitryptylina, kapsaicyna, lidokaina w plastrach, duloksetyna i wenlafaksyna; natomiast w neuralgii trójdzielnej – karbamazepina lub okskarbazepina. Pregabaliną wymieniana jest jako lek pierwszego wyboru w większości rodzajów bólu neuropatycznego: neuralgii półpaścowej, bolesnej polineuropatii cukrzycowej, w bólach po amputacji oraz w bólu ośrodkowym.</p> <p>Odnaleziono jeden przegląd systematyczny – Cooper 2017, jedno badania jednoramienne Vondracek 2009 oraz 5 opisów przypadków (Chandler 2019, Duvall 2019, Varadharaj 2019, Mulder 2014, Phund 2009). W jednym badaniu, włączonym do przeglądu z 2017 r. (Arnold 2016), zmniejszenie bólu o 30% lub więcej w grupie pregabalinu odnotowano u 18/54 (33,3%) pacjentów, a w grupie placebo u 16/51 (31,4%) pacjentów, (p=0,83). Jedynie w badaniu jednoramiennym Vondracek 2009 mediana wyniku testu jakości i intensywności bólu, mierzona za pomocą skali VAS, obniżyła się o 59% od wartości początkowej, w 8 tygodniu (p&lt;0,001).</p> <p>Dotychczas stosowanie pregabalinu u dzieci jest wskazaniem „off label”. W 4 publikacjach, zawierających opisy przypadków pacjentów pediatrycznych, zaobserwowano odpowiedzi na leczenie pregabaliną (Chandler 2019, Varadharaj 2019, Mulder 2014, Pfund 2009). W badaniu Duvall 2019, leczenia pregabaliną w skojarzeniu nie odniosło korzyści. Pregabaliną wydaje się być bezpiecznym i skutecznym produktem, który może znacznie poszerzyć spektrum terapeutyczne u dzieci z chorobami onkologicznymi, cierpiącymi na ból neuropatyczny.</p>

Nr i data wydania	Opinie RP
	<u>Uwaga Rady</u> Rada uważa za zasadną refundację leków, zawierających substancję czynną pregabalinum, off-label <b>w bólu neuropatycznym</b> , u dzieci do 18 r.ż.

\* [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/117/ORP/U\\_23\\_174\\_200608\\_o\\_138\\_pregabalinum\\_off\\_label\\_zlecony.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/117/ORP/U_23_174_200608_o_138_pregabalinum_off_label_zlecony.pdf)

[data dostępu: 12.04.2023 r.]

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 13.04.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu nr OT.4320.11.2020 z dnia 4 czerwca 2020 r.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2020 roku przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Badania Bólu, PTBB, (<https://ptbb.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne, PTN, (<https://ptneuro.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, PTD, (<https://ptdiab.pl/>);
- American Academy of Pain Medicine, AAPM, (<https://painmed.org/>);
- European Academy of Neurology, EAN, (<https://www.ean.org/>);
- American Diabetes Association, ADA, ([www.diabetes.org](http://www.diabetes.org));
- European Association for the Study of Diabetes, EASD, ([www.easd.org](http://www.easd.org));
- Canadian Pain Society, CPS, (<https://www.canadianpainsociety.ca/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE, (<https://www.nice.org.uk/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN, (<https://www.sign.ac.uk/>);

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: neuropathy, peripheral neuropathy, peripheral neuritis, peripheral nerve disease, neuropatia, neuropatia obwodowa, zapalenie nerwów obwodowych, choroba nerwów obwodowych.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia farmakologicznego neuropatii w populacji pediatrycznej. Odnaleziono natomiast wytyczne polskie PTD 2023, amerykańskie ADA 2023 odnoszące się do postępowania w leczeniu neuropatii cukrzycowej, wytyczne amerykańskie dotyczące leczenia bólowej polineuropatii cukrzycowej AAN 2022, wytyczne europejskie EAN/PNS 2021 dotyczące leczenia przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej (ang. chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP) oraz wytyczne niemieckie DGN 2020 dotyczące terapii bólu neuropatycznego. Zarówno pregabalina jak i gabapentynoidy są zalecane w leczeniu neuropatii cukrzycowej, CIDP oraz bólu neuropatycznego.

Odnaleziono również wytyczne amerykańskie ASCO 2020 dotyczące postępowania w neuropatii obwodowej wywołanej chemioterapią jednak wyłącznie w populacji osób dorosłych.

Odnalezione zalecenia są spójne z informacjami przedstawionymi w raporcie AOTMiT nr OT.4320.11.2020 z 2020 roku. W poprzednim raporcie, w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych: polskie PTBBiTN 2015, amerykańskie AAPM 2019, europejskie EAN 2019, brytyjskie NICE 2019, kanadyjskie CPS 2014, szkockie SIGN 2013 odnoszące się do postępowania w populacji dorosłych. Nie odnaleziono natomiast żadnych rekomendacji dedykowanych populacji pediatrycznej. Pregabalina wymieniana była jako lek pierwszego wyboru w większości rodzajów bólu neuropatycznego: neuralgii popółpaścowej, bolesnej polineuropatii cukrzycowej, w bólach po amputacji oraz w bólu ośrodkowym.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
PTD 2023 (Polska)	<p><b><u>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę</u></b>  <u>Prewencja, diagnostyka i leczenie neuropatii cukrzycowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U osób z cukrzycą typu 1 utrzymywanie optymalnej kontroli glikemii od momentu rozpoznania ma kluczowe znaczenie w prewencji pierwotnej i wtórnej polineuropatii cukrzycowej obwodowej oraz autonomicznej układu sercowonaczyniowego. [A]</li> <li>• Diagnostyka neuropatii cukrzycowej, oprócz szczegółowego wywiadu, powinna obejmować zarówno ocenę funkcji włókien cienkich (czucie bólu i/lub temperatury) jak i włókien grubych (czucie wibracji). Każdy pacjent raz w roku powinien mieć wykonane badanie czucia przy pomocy monofilamentu 10 g celem oceny ryzyka owrzodzenia stopy cukrzycowej. Badania powinny być przeprowadzone po raz pierwszy po 5 latach u chorych na cukrzycę typu 1 oraz w momencie rozpoznania u chorych na cukrzycę typu 2. [B]</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych						
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Pregabalina</b>, gabapentyna lub duloksetyna powinny być rozważane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego u osób z cukrzycą. [A]</li> </ul> <p>Poziom dowodów</p> <table border="1" data-bbox="411 347 1449 945"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 347 630 387">Poziom dowodów</th> <th data-bbox="630 347 1449 387">Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 387 630 752">A</td> <td data-bbox="630 387 1449 752"> <p>Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej</li> <li>dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych</li> </ul> <p>Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie</p> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej</li> <li>dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 752 630 945">B</td> <td data-bbox="630 752 1449 945"> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru</li> <li>dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kolorowych</li> </ul> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control)</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Poziom dowodów	Opis	A	<p>Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej</li> <li>dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych</li> </ul> <p>Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie</p> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej</li> <li>dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych</li> </ul>	B	<p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru</li> <li>dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kolorowych</li> </ul> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control)</p>
Poziom dowodów	Opis						
A	<p>Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej</li> <li>dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych</li> </ul> <p>Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie</p> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej</li> <li>dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych</li> </ul>						
B	<p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru</li> <li>dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kolorowych</li> </ul> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control)</p>						
<p>AAN 2022 (USA)</p>	<p><b>Doustne i miejscowe leczenie bólowej polineuropatii cukrzycowej (PDN) – wytyczne praktyczne</b></p> <p>Rekomendacje:</p> <p>Pacjentom z PDN klinicyści powinni zaproponować TCA, SNRI, <b>gabapentynoidy</b> i/lub blokery kanału sodowego w celu zmniejszenia bólu [B] oraz rozważyć czynniki inne niż skuteczność [B].</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p>Analizowano wyłącznie badania 1 i 2 klasy, B – silna rekomendacja</p>						
<p>ADA 2023</p>	<p><b>Standardy opieki medycznej w cukrzycy – retinopatia, neuropatia i pielęgnacja stóp</b></p> <p><b>Neuropatia – zalecania [wybrane]</b></p> <p><b>Gabapentynoidy</b>, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, i blokery kanału sodowego są zalecane jako inicjująca farmakoterapia w leczeniu bólu neuropatycznego w cukrzycy. [A]</p> <p>Skierowanie do neurologa lub specjalisty ds. bólu, gdy kontrola bólu nie została osiągnięta w ramach praktyki lekarza prowadzącego. [E]</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>A – Wyraźne dowody pochodzące z dobrze przeprowadzonych, generalizujących, randomizowanych, kontrolowanych badań, które mają odpowiednią moc, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dowody z prawidłowo przeprowadzonego badania wielośrodkowego</li> <li>Dowody z metaanalizy, w której uwzględniono ocenę jakości (ang. quality ratings)</li> </ul> <p>Dowody potwierdzające z prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań kontrolowanych, które są o odpowiedniej mocy, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dowody z prawidłowo przeprowadzonego badania w jednej lub kilku instytucjach</li> <li>Dowody z metaanalizy, w której uwzględniono ocenę jakości (ang. quality ratings)</li> </ul> <p>E – Konsensus ekspertów lub doświadczenie kliniczne</p>						
<p>EAN/PNS 2021 (Europa)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej (ang. chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)</b></p> <p><b>Punkty dobrej praktyki klinicznej [wybrane]</b></p> <p>W przypadku bólu neuropatycznego lub dyzestezji należy rozważyć leczenie zgodnie z opublikowanymi wytycznymi. Zalecają one trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, <b>pregabalinę</b>, gabapentynę lub inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (duloksetyna lub wenlafaksyna) jako leczenie pierwszego rzutu.</p>						

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><b>DGN 2020 (Niemcy)</b></p>	<p><b><u>Diagnoza i nie interwencyjna terapia bólu neuropatycznego</u></b></p> <p><b><u>Zalecenia [wybrane]</u></b></p> <p>Pierwszym wyborem w leczeniu farmakologicznym są leki przeciwdrgawkowe działające na neuronalne kanały wapniowe (gabapentyna/<b>pregabalina</b>), a także trój- i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny/noradrenaliny, duloksetyna (ta ostatnia jest jednak dopuszczona w Niemczech tylko do leczenia neuropatii cukrzycowej).</p> <p><i>Siła zaleceń i poziom dowodów:</i></p> <p><i>Nie przedstawiono</i></p>

EAN – European Academy of Neurology; ADA – American Diabetes Association, DGN – Deutsche Gesellschaft für Neurology ; PDN – bólowa polineuropatia cukrzycowa PNS – Peripheral Nerve Society; PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne



### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Neuropatia u dzieci do 18. roku życia

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających pregabalinę w leczeniu neuropatii u dzieci do 18. Roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.04.2023 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 22 maja 2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4320.11.2020.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** dzieci do 18. roku życia z neuropatią.

**Interwencja:** pregabalina w postaci doustnej.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono dwa opisy przypadków, dotyczące przebiegu leczenia 16-letniej dziewczynki z neuropatią cukrzycową wywołaną leczeniem (ang. Treatment-induced neuropathy of diabetes, TIND) (Rasmussen 2022), oraz 14-letniego dziecka z idiopatyczną neuralgią trójdzielną (Brameli 2020).

##### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

###### Rasmussen 2022

Opis przypadku 16-letniej dziewczynki z objawami nadmiernego pragnienia, wielomoczu, bólu brzucha i wymiotów oraz spadkiem masy ciała w okresie kilku tygodni (z 57,5 kg do 48,1 kg). Zdiagnozowano u niej cukrzycę typu 1 (HbA1c wynosiło 168 mmol/mol (17,5%), którą leczono insuliną zwiększając co jakiś czas jej dawki. Po jedenastu dniach leczenia ból brzucha powrócił, czuła też, że jedzenie rośnie jej w ustach (możliwy objaw dysfagii jamy ustnej), zaś po trzydziestu dniach rozwinął się ból i niepokój w nogach. Trafiła do szpitala z powodu nasilania objawów i utraty masy ciała. Dodatkowo wystąpiły u niej bóle palców u stóp, zawroty głowy, piekący ból w nogach, zwłaszcza przy dotykaniu, zły nastrój, myśli samobójcze, bezsenność i przerywany sen z powodu bólu. Zdiagnozowano polineuropatię dużych włókien (ang. large fiber polyneuropathy) i rozpoczęto leczenie przeciwbólowe. Najpierw leczono pregabaliną, następnie gabapentyną, a na końcu amitrypyliną. Ponadto była leczona melatoniną i prometazyną w związku z problemami ze snem. Pomimo bólu brzucha, zaburzeń w układzie pokarmowym, w tym biegunek i zaparcie nie stwierdzono objawów gastroparezy. Po 1,5 rocznym okresie obserwacji, pacjentka nadal miała silne objawy żołądkowo-jelitowe i sporadyczny ból w nodze. Ważyła już 67 kg i w dalszym ciągu była leczona insuliną (całkowita dawka insuliny 0,9 j.m. IU/kg, bazowa/całkowita 40%) oraz pregabaliną (Lyrica 25 mg + 50 mg na dobę).

###### Brameli 2020

Opis przypadku 14-letniej dziewczynki z idiopatyczną neuralgią nerwu trójdzielnego (czysto napadową). W wywiadzie wskazano astmę oraz nawracające napadowe bóle głowy przypominające porażenie prądem w okolicy czołowej i prawej oczodołu. Ataki były wyzwalane, gdy pacjentka dotykała lub czesała włosy i występowały około 10 razy dziennie. Ocena VAS (ang. visual analog scale) wynosiła 10. Ścieżka bólu podążała pierwszą gałęzią nerwu trójdzielnego, nie było objawów autonomicznych. Wynik badań na występowanie

opryszczki był ujemny, a MRI/MRA (ang. magnetic resonance imaging/magnetic resonance angiography) mózgu nie wykazało żadnych nieprawidłowości. W konsekwencji zdiagnozowano u niej idiopatyczną neuralgię nerwu trójdzielnego czysto napadową (ang. purely paroxysmal). Początkowo pacjentka leczona była karbamazepiną co przyniosło częściową odpowiedź na leczenie, ale powodowało poważne działania niepożądane w postaci pobudzenia i bólu brzucha. Pacjentka nie zgodziła się na leczenie gabapentyną z obawy przed skutkami ubocznymi. Przy znieczuleniu miejscowym, w miejscu pierwszej gałęzi nerwu trójdzielnego wstrzyknięto lidokainę i metyloprednizolon, co doprowadziło do ustąpienia objawów. Objawy wróciły po 3 miesiącach, jednakże zostały pomyślnie wyleczone pregabaliną. Po upływie jednego roku utracono pacjenta z obserwacji.

### 3.2. Podsumowanie

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono zostały dwa opisy przypadków odnoszące się do leczenia pregabaliną neuropatii u dzieci do 18. roku życia. Mała ilość dowodów wynika z faktu, że większość badań prowadzonych jest na grupie pacjentów dorosłych, natomiast tylko nieliczne opisane w literaturze przypadki obejmują populację pediatryczną.

W publikacji Rasmussen 2022 wskazano na stosowanie pregabalinę w ramach leczenia przeciwbólowego u 16-letniej pacjentki z neuropatią cukrzycową wywołaną leczeniem (TIND). Po 1,5 rocznym okresie obserwacji, pacjentka nadal miała silne objawy żołądkowo-jelitowe i sporadyczny ból w nodze i w dalszym ciągu była leczona insuliną oraz pregabaliną (Lyrica 25 mg + 50 mg na dobę). Nie przedstawiono jednak wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa pregabalinę. W publikacji Brameli 2020 opisano ustąpienie objawów po zastosowaniu pregabalinę u 14-letniej dziewczynki z idiopatyczną neuralgią nerwu trójdzielnego.

Odnaleziono publikacje wskazują na możliwą korzyść ze stosowania pregabalinę w ocenianym wskazaniu i są spójne z wynikami przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu nr OT.4320.11.2020, w którym do analizy włączono jeden przegląd systematyczny (Cooper 2017), jedno badanie jednoramienne (Vondracek 2009) oraz 5 opisów przypadków (Chandler 2019, Duvall 2019, Varadharaj 2019, Mulder 2014, Pfund 2009) odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pregabalinę u dzieci.

W przeglądzie systematycznym (Cooper 2017), pod kątem skuteczności, w badaniu Arnold 2016 odnotowano zmniejszenie bólu o 30% przy stosowaniu pregabalinę (w grupie u 33,3% pacjentów) w porównaniu z placebo (31,4%). Ponadto większy był odsetek odczuwalnych zmian przez pacjentów, którzy raportowali „znaczną lub dużą poprawę” w związku ze stosowaniem pregabalinę (51%) w porównaniu z placebo (25%). Również ulgę w bólu po zastosowaniu pregabalinę potwierdziło badanie Vondracek 2009. Wskaźnik odpowiedzi (ang. responder rates) odnotowano u 65% pacjentów stosujących pregabalinę w dawce 150 mg dziennie, u 77% pacjentów stosujących dawkę 225 mg dziennie, u 88% pacjentów stosujących dawkę 300 mg dziennie.

Wyniki analizy bezpieczeństwa, zawarte w poprzednim raporcie wskazują, że do najczęściej opisywanych działań niepożądanych należały zawroty głowy i senność. Działania niepożądane były zwykle łagodnie lub umiarkowanie nasilone. 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. Do najczęstszych działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia należały zawroty głowy i senność.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Brameli 2020 Brameli, A., Kachko, L., & Eidlitz-Markus, T. (2021). Trigeminal neuralgia in children and adolescents: experience of a tertiary pediatric headache clinic. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 61(1), 137-142.  
[https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/head.14023?casa\\_token=ZnUhAGHKjowAAAA%3A4qnawv9QhfEc4Vd7Kv4AjUEKyh2PqvPnJT0x9j27tnXkUyjZrFkKT33LC5gbH1NfixM16xcfpYiKfceFw](https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/head.14023?casa_token=ZnUhAGHKjowAAAA%3A4qnawv9QhfEc4Vd7Kv4AjUEKyh2PqvPnJT0x9j27tnXkUyjZrFkKT33LC5gbH1NfixM16xcfpYiKfceFw) [dostęp :18.04.2023 r.]
- Rasmussen 2022 Rasmussen, V. F., Thrysøe, M., Tankisi, H., Karlsson, P., Vestergaard, E. T., Kristensen, K., ... & Terkelsen, A. J. (2022). Treatment-induced neuropathy of diabetes in an adolescent with rapid reduction in HbA1c and weight loss: Persistent neuropathic findings at follow-up after 1.5 years. *Clinical Case Reports*, 10(2), e05415.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ccr3.5415> [dostęp:18.04.2023 r.]

### Rekomendacje kliniczne

- AAN 2022 Raymond Price, Don Smith, Gary Franklin, et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline, Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology* 2022;98;31-43. <https://n.neurology.org/content/98/1/31.long> [dostęp: 09.01.2023 r.]
- ADA 2023 American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023; 46:S203–S215. [https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement\\_1/S203/148042/12-Retinopathy-Neuropathy-and-Foot-Care-Standards](https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S203/148042/12-Retinopathy-Neuropathy-and-Foot-Care-Standards) [dostęp:18.04.2023 r.]
- DGN 2020 Schlereth, T. (2020). Guideline “diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain” of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie). *Neurological Research and Practice*, 2(1), 1-19. <https://neurorespract.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42466-020-00063-3> [dostęp:18.04.2023 r.]
- EAN/PNS 2021 Van den Bergh, P. Y., van Doorn, P. A., Hadden, R. D., Avau, B., Vankrunkelsven, P., Allen, J. A., ... & Topaloglu, H. A. (2021). European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 26(3), 242-268. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ene.14959> [dostęp:18.04.2023 r.]
- ASCO 2020 Loprinzi, C. L., Lacchetti, C., Bleeker, J., Cavaletti, G., Chauhan, C., Hertz, D. L., ... & Hershman, D. L. (2020). Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *ASCO*. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.01399> [dostęp:18.04.2023 r.]
- PTD 2023 Araszkievicz, A., Bandurska-Stankiewicz, E., Borys, S., Budzyński, A., Cyganek, K., Cypryk, K., ... & Zozulińska-Ziólkiewicz, D. (2023). 2023 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. *Curr Top Diabetes*, 2023; 3 (1): 1–133 <https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd> [dostęp:18.04.2023 r.]

### Pozostałe publikacje

- ChPL Lyrica Charakterystyka Produktu Leczniczego Lyrica (data ostatniej aktualizacji 17.03.2023) [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lyrica-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lyrica-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 13.04.2023 r.]
- ChPL Naxalgan Charakterystyka Produktu Leczniczego Naxalgan (data ostatniej aktualizacji 19.11.2019) <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/38801/characteristic> [dostęp: 13.04.2023 r.]
- ChPL Preato Charakterystyka Produktu Leczniczego Preato (data ostatniej aktualizacji 22.03.2022) <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39461/characteristic> [dostęp: 13.04.2023 r.]
- ChPL Pregabalin Sandoz Charakterystyka Produktu Leczniczego Pregabalin Sandoz (data ostatniej aktualizacji 19.01.2023) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pregabalin-sandoz> [dostęp: 13.04.2023 r.]

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających pregabalinę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20.02.2023 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>242.0, Leki działające na układ nerwowy - pregabalina</b>								
Lyrica, kaps. twarde, 150 mg	14 szt.	05909990009350	18,77	19,71	25,37	25,37	ryczałt	3,20
Lyrica, kapsułki twarde, 150 mg	56 szt.	05901878600550	84,24	88,45	101,17	101,17	ryczałt	3,20
Lyrica, kaps. twarde, 150 mg	56 szt.	05909990009367	84,37	88,59	101,31	101,31	ryczałt	3,20
Lyrica, kaps. twarde, 150 mg	56 szt.	05903792743252	84,67	88,90	101,61	101,61	ryczałt	3,20
Lyrica, kaps. twarde, 75 mg	14 szt.	05909990009282	10,80	11,34	14,95	12,73	ryczałt	5,42
Lyrica, kaps. twarde, 75 mg	56 szt.	05909990009299	40,18	42,19	50,90	50,90	ryczałt	3,20
Lyrica, kapsułki twarde, 75 mg	56 szt.	05901878600543	40,18	42,19	50,90	50,90	ryczałt	3,20
Naxalgan, kaps. twarde, 150 mg	60 szt.	05909991378295	86,10	90,41	103,43	103,43	ryczałt	3,20
Naxalgan, kaps. twarde, 75 mg	60 szt.	05909991378226	43,05	45,20	54,22	54,22	ryczałt	3,20
Preato, tabl., 100 mg	56 szt.	05909991400460	25,92	27,22	37,34	37,34	ryczałt	3,20
Preato, tabl., 150 mg	56 szt.	05909991400477	31,32	32,89	45,61	45,61	ryczałt	3,20
Preato, tabl., 200 mg	56 szt.	05909991400484	38,88	40,82	54,94	54,94	ryczałt	3,98
Preato, tabl., 75 mg	28 szt.	05909991421236	14,58	15,31	20,97	20,97	ryczałt	3,20
Preato, tabl., 75 mg	56 szt.	05909991400453	20,52	21,55	30,27	30,27	ryczałt	3,20
Pregabalin Sandoz, kaps. twarde, 150 mg	70 szt.	05907626705072	105,84	111,13	124,90	124,90	ryczałt	3,73
Pregabalin Sandoz, kaps. twarde, 75 mg	70 szt.	05907626704839	52,92	55,57	65,34	63,63	ryczałt	4,91

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Pregabalin[Title/Abstract]	4 279
#2	Pregabalin[MeSH Terms]	2 434
#3	(Pregabalin[Title/Abstract]) OR (Pregabalin[MeSH Terms])	4 564
#4	Neuropathy	105 415
#5	peripheral neuropathy	190 181
#6	peripheral neuritis	19 498
#7	neuritis	19 514
#8	peripheral nerve disease	184 949
#9	nerve disease	200 710
#10	(((((Neuropathy) OR (peripheral neuropathy)) OR (Peripheral neuropathy)) OR (peripheral neuritis)) OR (neuritis)) OR (peripheral nerve disease)) OR (nerve disease)	387 125
#11	((Pregabalin[Title/Abstract]) OR (Pregabalin[MeSH Terms])) AND ((((((Neuropathy) OR (peripheral neuropathy)) OR (Peripheral neuropathy)) OR (peripheral neuritis)) OR (neuritis)) OR (peripheral nerve disease)) OR (nerve disease))	1 325

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school [tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm*	6 418 330
#13	(Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school [tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm*) AND (((Pregabalin[Title/Abstract] OR (Pregabalin[MeSH Terms])) AND ((((((Neuropathy) OR (peripheral neuropathy)) OR (Peripheral neuropahy)) OR (peripheral neuritis)) OR (neuritis)) OR (peripheral nerve disease)) OR (nerve disease))))	118
#14	(Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school [tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm*) AND (((Pregabalin[Title/Abstract] OR (Pregabalin[MeSH Terms])) AND ((((((Neuropathy) OR (peripheral neuropathy)) OR (Peripheral neuropahy)) OR (peripheral neuritis)) OR (neuritis)) OR (peripheral nerve disease)) OR (nerve disease)))) Filters: from 2020 - 2023	28

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	pregabalin.ab,kw,ti.	7 662
#2	pregabalin/	18 423
#3	1 or 2	18 920
#4	Neuropathy.ab,kw,ti.	116 474
#5	peripheral neuropathy.ab,kw,ti.	34 820
#6	peripheral neuritis.ab,kw,ti.	212
#7	neuritis.ab,kw,ti.	15 525
#8	peripheral nerve disease.ab,kw,ti.	442
#9	nerve disease.ab,kw,ti.	878
#10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	131 810
#11	3 and 10	1 983
#12	exp adolescence/ or exp adolescent/ or exp child/ or exp childhood disease/ or exp infant disease/ or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or child or child* or child*3 or children* or girl? or infant* or juvenil* or juvenile* or kid? or minors* or minors* or neonat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school or school child* or school* or schoolchild* or schoolchild* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf,hw.	5 543 816
#13	11 and 27	158
#14	limit 28 to yr="2020 - 2023"	39

Tabela 6.Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Pregabalin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 498
#2	(neuropathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12 613
#3	(peripheral neuropathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6 624

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	(peripheral neuritis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	154
#5	(neuritis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	883
#6	(peripheral nerve disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1757
#7	(nerve disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9 881
#8	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	21 879
#9	#1 and #8	411
#10	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	1 178
#11	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	77 476
#12	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees	20 344
#13	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	125 165
#14	#10 or #11 or #12 or #13 or #14	182 677
#15	#9 and #15	11
#16	#9 and #15 with Cochrane Library publication date Between May 2020 and Apr 2023	0
#17	Infant OR infan* OR newborn OR newborn* OR new-born* OR baby OR baby*OR babies OR neonat* OR perinat* OR postnat* OR child OR child* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child OR school child* OR kid OR kids OR toddler* OR adolescent OR adoles* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR minors* OR underag* OR under ag* OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puberty OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepuberty* OR pediatrics OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR schools OR nursery school* OR preschool* OR pre school* OR primary school* OR secondary school* OR elementary school* OR elementary school OR high school* OR highschool* OR school age OR schoolage OR school age* OR schoolage* OR infancy OR schools, nursery OR infant, newborn	516 235
#18	#9 and #17	70
#19	#9 and #17 with Cochrane Library publication date from May 2020 to Apr 2023	14