





**Instytut  
Arcana**



**Analiza problemu decyzyjnego pregabaliny  
(*Lyrice*<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych pacjentów  
z bólem neuropatycznym spowodowanym  
procesem nowotworowym**



Kraków 2013



© 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 *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>5</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>6</b>
<b>3. PROBLEM DECYZYJNY</b> .....	<b>8</b>
<b>3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego</b> .....	<b>8</b>
<b>3.1.1. Populacja</b> .....	<b>8</b>
<b>3.1.1.1. Problem zdrowotny</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1.1.2. Istniejąca praktyka kliniczna</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1.2. Interwencja oceniana</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1.2.1. Wskazania</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1.2.2. Dawkowanie [8]</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1.2.3. Przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania [8]</b> .....	<b>28</b>
<b>3.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji preparatu <i>Lyrice</i><sup>®</sup> [8]</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1.2.5. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1.2.6. Status finansowania ocenianej interwencji w innych państwach</b> .....	<b>34</b>
<b>3.1.3. Interwencja alternatywna</b> .....	<b>34</b>
<b>3.1.3.1. Gabapentyna</b> .....	<b>36</b>
<b>3.1.3.2. Aktualny stan finansowania terapii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce</b> .....	<b>37</b>
<b>3.1.4. Efekty zdrowotne</b> .....	<b>42</b>
<b>3.1.5. Typ badania</b> .....	<b>43</b>
<b>4. ZAŁĄCZNIK 1</b> .....	<b>44</b>
<b>4.1. Podsumowanie</b> .....	<b>44</b>
<b>5. ZAŁĄCZNIK 2</b> .....	<b>45</b>
<b>6. SPIS TABEL</b> .....	<b>48</b>
<b>7. PIŚMIENNICTWO</b> .....	<b>49</b>

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: luty 2013 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana  
ul. Plk S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
tel./fax. 12 263 60 38  
email: kontakt@inar.pl

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna produktów leczniczych (ang., <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> )
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>EAPC</b>	Europejskie Towarzystwo Opieki Paliatywnej (ang. <i>European Association for Palliative Care</i> )
<b>ECOG</b>	Wschodnia Kooperatywna Grupa Onkologów (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>GABA</b>	kwas gamma-aminomasłowy (ang. <i>gamma-aminobutyric acid</i> )
<b>GAD</b>	uogólnione zaburzenia lękowe (ang. <i>Generalised Anxiety Disorder</i> )
<b>GSS</b>	Global Satisfaction Score
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>IASP</b>	Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu (ang. <i>International Association Study of Pain</i> )
<b>mg</b>	miligram
<b>ml</b>	mililitr
<b>MPAC</b>	Karta Oceny Bólu Memorial (ang. <i>Memorial Pain Assessment Card</i> )
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NLPZ</b>	<i>Niesteroidowe leki przeciwzapalne</i>
<b>NRS</b>	skala numeryczna (ang. <i>Numerical Rating Scale</i> )
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PICOS</b>	populacja (ang. <i>population</i> ), interwencja (ang. <i>intervention</i> ), komparatory (ang. <i>comparators</i> ), wyniki efektów zdrowotnych (ang. <i>outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>study</i> )
<b>PTAC</b>	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

<b>VAS</b>	skala wzrokowo-analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>VRS</b>	skala słowna (ang. <i>Verbal Rating Scale</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )



### 3. PROBLEM DECYZYJNY

#### 3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem niniejszego opracowania jest jasne sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla interwencji terapeutycznej - pregabaliny (*Lyrice*<sup>®</sup>) stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.

Przedmiotem niniejszego opracowania jest również analiza wytycznych postępowania klinicznego w bólu neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym oraz przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (preparat *Lyrice*<sup>®</sup>). Analiza problemu decyzyjnego oparta została o schemat PICOS.

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

##### 3.1.1. Populacja

Badaną populację stanowią pacjenci powyżej 18. roku życia z bólem neuropatycznym, spowodowanym procesem nowotworowym. Powyższa populacja dotyczy wyłącznie pacjentów leczonych paliatywnie, w schyłkowej fazie życia. Wybrana populacja docelowa zawiera się w populacji określonej w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku *Lyrice*<sup>®</sup> [18].

##### **Epidemiologia**

W populacji polskiej częstość występowania bólu neuropatycznego ocenia się na około 0,5-0,8% (*Dobrowolski 2011* [7]) lub 1-3% (*Suchorzewski 2007* [8]), jednak szacunki te wydają się być zaniżone na tle odnalezionych danych epidemiologicznych dla innych krajów europejskich (Tabela 1). Częstość występowania bólu neuropatycznego w populacjach innych niż polska oceniano w niewielu badaniach, których wyniki znacząco różnią się między sobą – od 3,3% (Austria [9]) do 17,9% (Kanada [10]). Dodatkowo porównanie wyników badań na ten temat utrudniają różnice w zastosowanych definicjach bólu neuropatycznego, charakterystyce badanych populacji oraz metodologii badań. W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane dane epidemiologiczne obrazujące rozpowszechnienie występowania (a w przypadku badania *Dieleman 2008* [11] zapadalność) bólu neuropatycznego.



**Tabela 1**  
**Rozpowszechnienie bólu neuropatycznego w populacji ogólnej**

Publikacja	Chorobowość bólu neuropatycznego	Badana próba pacjentów (lokalizacja)
<b>Bouhassira 2008 [12]</b>	6,9%	23 712 (Francja)
<b>Dieleman 2008 [11]</b>	0,8% – zapadalność	9 311 (Holandia)
<b>Gustorff 2008 [9]</b>	3,3%	7 707 (Austria)
<b>Torrance 2006 [13]</b>	8,2%	3 002 (Wielka Brytania)
<b>Toth 2009 [10]</b>	17,9%	1 207 (Kanada)
<b>Yawn 2009 [14]</b>	9,8% - badanie lekarskie 8,8% - S-LANSS 3,0% – kryteria Bergera 12,4% – w ocenie pacjenta	3 575 dorosłych powyżej 30 roku życia (USA)

S-LANSS – *Self-Administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*

Odnaleziono ponadto badanie epidemiologiczne (jednodniowe, przekrojowe, wielośrodkowe, obserwacyjne badanie z zastosowaniem skali VAS) *Perez 2009*, mające na celu wskazanie mechanizmu powstawania bólu. Wyniki badania wskazują, że około 11,8% z 3 044 pacjentów (u których ból był powodem konsultacji i rodzaj bólu został udokumentowany) występował czysty ból neuropatyczny, u 13,4% pacjentów - mieszany ból neuropatyczny, a u blisko 75% chorych - ból receptorowy [15].

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji *Dzierżanowski 2010*, 80% pacjentów w schyłkowym okresie choroby nowotworowej doznaje bólu, a w 36-51% przypadków przebiega on z komponentą neuropatyczną. Ponadto ból neuropatyczny rzadko występuje w postaci izolowanej, bez komponenty nocyceptywnej (receptorowej), zaledwie w 5 do 10 przypadkach na 100 [21]. Dane te są zgodne z wynikami opublikowanego w 2012 raporcie Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (*International Association for the Study of Pain, IASP*), według którego 39,1% bólu nowotworowego ma mechanizm neuropatyczny [25]. Dane epidemiologiczne na temat chorób nowotworowych w Polsce oparte o Krajowy Rejestr Nowotworów stanowiący część Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów przy Centrum Onkologii-Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie, wskazują iż liczba pacjentów onkologicznych leczonych paliatywnie w Polsce wynosi obecnie ponad 90 000 [16]. Na podstawie powyższych informacji szacuje się, że około 70 000 pacjentów doznaje bólu w schyłkowym okresie choroby nowotworowej.

Ze względu na definicję populacji, do której skierowane jest leczenie preparatem *Lyrice*<sup>®</sup>, w niniejszej analizie wykorzystano dane o częstości występowania bólu nocyceptywno-neuropatycznego wśród pacjentów onkologicznych przebywających w oddziałach paliatywnych. Autorzy przeglądu systematycznego *Bennett 2012* dotyczącego rozpowszechnienia i etiologii bólów neuropatycznych w populacji chorych na nowotwory dokonali obliczeń sugerujących, iż częstość występowania takiego bólu zawiera się w przedziale 19% - 39%, w populacji pacjentów poddanych opiece paliatywnej odsetek ten wynosi 42,8% [25]. Na tej podstawie szacuje się, że ponad 30 000

chorych cierpi z powodu bólu neuropatycznego związanego ze schyłkową fazą choroby nowotworowej.

### 3.1.1.1. Problem zdrowotny

#### **Definicja**

Ból jest subiektywnym, przykrym doświadczeniem czuciowym i emocjonalnym, związanym z zaistniałym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek. Określenie „ból u chorego na nowotwór” obejmuje wszystkie rodzaje bólu występujące w przebiegu choroby nowotworowej, z uwzględnieniem nie tylko przyczyn somatycznych, ale również psychologicznych i społecznych [27, 28].

W oparciu o stanowisko Międzynarodowego Stowarzyszenia Badania Bólu (*International Association Study of Pain – IASP*) ból definiuje się jako nieprzyjemne zmysłowe i emocjonalne doświadczenie, które towarzyszy istniejącemu lub zagrażającemu uszkodzeniu tkanek bądź jest jedynie odnoszone do takiego uszkodzenia. Cechą charakterystyczną dla bólu są dwie składowe: sensoryczna (zmysłowa), związana z percepcją bólu, która umożliwia jego lokalizację, oraz emocjonalna, wynikająca z reakcji psychicznej chorego na bodziec bólowy. Ból przewlekły to ból, który utrzymuje się w okresie powyżej 3 miesięcy [6, 29].

Ból neuropatyczny, zgodnie z definicją Międzynarodowego Stowarzyszenia Badania Bólu, jest związany z zaburzeniem czynności lub uszkodzeniem układu nerwowego obwodowego (ból neuropatyczny obwodowy), ośrodkowego (ból neuropatyczny ośrodkowy) lub układu współczulnego (ból podtrzymywany współczulnie). W praktyce klinicznej ból neuropatyczny jest określany jako ból pojawiający się w miejscu zmienionego czucia [20, 30].

Ból neuropatyczny (niereceptorowy) jest związany z uszkodzeniem lub podrażnieniem układu nerwowego. W chorobie nowotworowej dochodzi do uszkodzenia układu nerwowego poprzez ucisk lub naciekanie przez guz, w przebiegu zespołów paranowotworowych, po leczeniu onkologicznym (np. polineuropatia po chemioterapii, zmiany popromienne lub w wyniku leczenia chirurgicznego) oraz w przebiegu chorób towarzyszących (np. półpaśca, cukrzycy, mocznicy, po udarze mózgu [4, 28]. Jednym z zespołów bólów neuropatycznych w onkologii jest neuralgia popółpaścowa u chorych wyniszczonych [4].

#### **Etiologia i patogeneza**

Ból nowotworowy odnosi się do bólu spowodowanego jakimkolwiek procesem nowotworowym, będącego konsekwencją leczenia lub obydwu tych sytuacji jednocześnie [4]. W pierwszym etapie uszkodzeń nerwu w wyniku choroby nowotworowej występuje ból neurogeny a jego następstwem jest ból neuropatyczny [31].

Ból neuropatyczny u chorych na nowotwór może być spowodowany uszkodzeniem nerwu obwodowego lub zaburzeniem jego czynności. U 20-30% pacjentów z bólem nowotworowym, ból neuropatyczny związany jest z samą chorobą – uciskiem lub naciekiem tkanki nerwowej (np. przez nerwiak, guz nowotworowy lub wypadnięty krążek międzykręgowy) oraz rozmaite neuropatie

metaboliczne. Zespoły ośrodkowego bólu neuropatycznego wydają się obejmować reorganizację ośrodkowej obróbki informacji somatosensorycznej. Głównymi kategoriami tego bólu są: ból z deafferentacji (neuralgia popółpaścowa, ból ośrodkowy – ból po uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego) i ból podtrzymywany współcześnie [20, 30]. Przyczyną około 10% przypadków może być także leczenie choroby nowotworowej (zastosowanie radioterapii, chemioterapii lub zabiegów chirurgicznych). Ból neuropatyczny u pacjentów onkologicznych może mieć także podłoże nienowotworowe [20].

W zależności od mechanizmu powstawania ból u chorych na nowotwory dzieli się na:

- receptorowy (nocyceptywny) – powstający w wyniku mechanicznego lub/i chemicznego drażnienia receptorów nerwów czuciowych przez bodziec uszkodzający tkanki (głównie mediatory zapalenia wydzielane wokół guza nowotworowego) i przenoszony w formie impulsu do mózgu (ból trzewny - rozlany, głęboki, opisywany jako ucisk, przeszywanie, nakładające się bóle o charakterze kolki (często towarzyszące nudności i poty), somatyczny kostny - uciskowa lub samoistna bolesność kręgosłupa, kości płaskich lub długich, nasilająca się podczas ruchów, bóle nocne, somatyczny z tkanek miękkich - ból zlokalizowany, stały, samoistny lub uciskowy, łatwy do opisanego, spazm mięśniowy).
- neuropatyczny (niereceptorowy) – powstający w wyniku ucisku, zniszczenia lub dysfunkcji struktur układu nerwowego (nerwów, korzeni, rdzenia kręgowego) przez guz, uszkodzone struktury kostne, zwłóknienia okolicznych tkanek, działanie leków, wirusy. Ból neuropatyczny może mieć charakter ośrodkowy, obwodowy, mieszany.
- mieszany – zawiera obie komponenty: nocycyptywną i neuropatyczną [1, 4, 27, 32].

Szacuje się, że ból neuropatyczny towarzyszący zaawansowanym nowotworom w 1/3 przypadków występuje w jednym miejscu, w 1/3 – w 2 miejscach, a u pozostałych – w 3 lub więcej miejscach [1].

W zależności od czynnika etiologicznego wyróżnia się następujące rodzaje bólu neuropatycznego u pacjentów onkologicznych:

- bóle bezpośrednio spowodowane nowotworem – guz nowotworowy stanowi bezpośrednią przyczynę bólu, np. poprzez ucisk na tkanki lub naciekanie na nerwy albo w wyniku wystąpienia jego powikłań, np. patologiczne złamanie kręgu wskutek przerzutu nowotworowego;
- bóle powstałe w wyniku leczenia przeciwnowotworowego – np. po mastektomii, torakotomii, polineuropatia po chemioterapii, zwłóknienia oraz plexopatie po radioterapii. Bóle w następstwie leczenia przeciwnowotworowego często dotyczą chorych w dobrym stanie ogólnym i wyleczonych z nowotworu;
- bóle związane z chorobą nowotworową – towarzyszą m.in. wyniszczeniu, unieruchomieniu w łóżku (bóle mięśniowo-powięziowe, bóle spowodowane zaparciami i odleżynami) i infekcjom;

- bóle współistniejące – występują u chorych na nowotwór, lecz nie są bezpośrednio związane z chorobą zasadniczą (bóle głowy, bóle krzyża) [1, 4, 28].

Rozpoznanie patomechanizmu ma na celu odróżnienie bólów receptorowych od neuropatycznych i ich specjalnych odmian, różniących się symptomatologią i wrażliwością na leczenie [4].

### **Rozpoznanie, obraz kliniczny i ocena leczenia**

Rozpoznanie rodzaju bólu stanowi niezbędny warunek podjęcia leczenia. Na rozpoznanie bólów składają się następujące elementy:

- wywiady (początek wystąpienia bólu, czas trwania, czynniki nasilające oraz zmniejszające odczuwanie bólu, stosowane leczenie, uzyskiwane efekty, działania niepożądane leków),
- ocena napięcia bólu,
- lokalizacja bólu,
- określenie przyczyny bólu:
  - ból spowodowany nowotworem,
  - ból powstały w wyniku leczenia przeciwnowotworowego,
  - ból związany z chorobą nowotworową,
  - ból współistniejący,
- określenie patomechanizmu bólu:
  - ból receptorowy,
  - ból neuropatyczny,
- ocena innych objawów postępującej choroby nowotworowej [4, 27, 33].

W większości przypadków u chorych na nowotworowy notuje się jednocześnie kilka różnych bólów. Każdy z nich powinien być rozpoznany oddzielnie (duże znaczenie odgrywa badanie przedmiotowe obejmujące ocenę zaburzeń czucia) i leczony odpowiednio do rozpoznania [1, 4, 27].

Cechy kliniczne bólów neuropatycznych odpowiadają fizjologii ich powstawania:

- ból początkowo zlokalizowany w obszarze zaburzonego czucia skórniego (przeczulicy/niedoczulicy), bardzo dokuczliwy, stały, tępy, z nakładającymi się napadami kłucia, szarpania, palenia, „rażenia prądem”; typowym objawem jest allodynia – ból pod wpływem bodźca, który normalnie nie wywołuje bólu np. dotyk, dmuchnięcie;
- ból neuropatyczny zależny od układu współczulnego (towarzyszące zaburzenia ucieplenia skóry i pocenie, a w zaawansowanych stadiach zmiany troficzne skóry wskazują na wzmożoną aktywność układu współczulnego w odpowiedzi na uszkodzenie) [4].



Typowym objawem bólu neuropatycznego są dyzestezje (samoistny i palący ból, często z nakładającym się komponentem przeszywającym) oraz ból głęboki i gniotący. Poza tym notuje się inne rodzaje zaburzeń czucia, np. hiperpatia (szczególnie nieprzyjemna i nadmierna reakcja bólowa). Dolegliwości utrzymują się w sposób długotrwały nawet po ustąpieniu pierwotnej przyczyny, ponieważ ośrodkowy układ nerwowy został uwrażliwiony i przebudowany [30].

Ból neuropatyczny u pacjentów onkologicznych nie jest traktowany jako rozpoznanie główne, lecz jako opis stanu odczuwania bólu przez osobę chorą na nowotwór złośliwy lub wyleczoną z nowotworu [4].

Monitorowanie prowadzonej terapii jest koniecznym warunkiem efektywnej walki z uciążliwym bólem [32], dlatego w trakcie prowadzonego leczenia, niezależnie od jego skuteczności obowiązuje dokonywanie okresowych, ponownych ocen polegających na:

- określeniu stopnia ustępowania bólu;
- rozpoznaniu bólów przebijających;
- weryfikacji wstępnego określenia etiologii i patomechanizmu;
- identyfikacji działań ubocznych stosowanych leków [4].

Jakość i natężenie bólu, w tym bólu neuropatycznego u pacjentów onkologicznych ocenia się przy użyciu skal oceny bólu. Narzędziami najczęściej stosowanymi w ocenie bólu neuropatycznego u chorych na nowotworowy są:

- **Skala wzrokowo-analogowa** (ang. *visual analogue scale*; VAS): Skala VAS jest to poziomy odcinek długości 100 mm, którego lewy koniec opisany jest jako „brak bólu”, a prawy, jako „ból najsilniejszy”. Chory zaznacza miejsce na skali, które jest adekwatne do natężenia odczuwanego bólu, następnie dokonuje się pomiaru odległości od początku skali do miejsca zaznaczonego przez chorego i przedstawia wynik w milimetrach. Skala VAS pozwala mierzyć ból o małym natężeniu lub kiedy chorzy nie odczuwają bólu, co jest istotne zwłaszcza podczas porównywania efektów analgetycznych różnych leków, bądź tego samego leku w różnych dawkach. Wady: nie zawsze rozumiana przez chorych (zwłaszcza przez starszych pacjentów), nie może być stosowana u chorych z nasiloną sennością i zaburzeniami świadomości, konieczność zachowania prawidłowych funkcji motorycznych i narządu wzroku. Stosując skalę VAS niezbędne jest postępowanie dwustopniowe, tzn. ocena bólu dokonywana przez chorego, a następnie pomiar wyniku dokonywany przez badacza.
- **Skala numeryczna** (ang. *Numerical Rating Scale*; NRS): Skala ta oparta jest na skali VAS, a różnica polega na tym, że ból ocenia się w zakresie liczb od 0 do 10, gdzie liczba 0 umiejscowiona jest na lewym końcu skali i odpowiada brakowi bólu, a liczba 10 znajduje się na prawym końcu skali i jest odpowiednikiem bólu najsilniejszego. Skalę tę m.in. zastosowano w Krótkim Inwentarzu Bólu. Zgodnie ze *Stanowiskiem dotyczącym postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory* [1] oraz opinią eksperta medycznego [51] skala NRS jest najczęściej stosowana. W porównaniu do innych skal jest bardziej zrozumiała i przystosowana również dla chorych z upośledzeniem widzenia.

- **Skala słowna** (ang. *verbal rating scale*; VRS): Natężenie bólu przyporządkowane jest wartościom liczbowym. Najczęściej składa się ona z czterech lub pięciu stopni (skala Likkerta): 0 – brak bólu, 1 – ból słaby, 2 – ból umiarkowany, 3 – ból silny i niekiedy 4 – ból bardzo silny. Ocenia się, że skalę tą charakteryzuje niedostateczny poziom czułości. Dla celów analitycznych i statystycznych zakłada się, że „odległości” pomiędzy poszczególnymi stopniami skal są równe. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują jednak, że istnieje większa różnica pomiędzy bólem silnym a umiarkowanym, niż pomiędzy umiarkowanym a słabym i pomiędzy słabym a brakiem bólu. Wartościom skali słownej można przyporządkować odpowiednie wartości skali VAS i skali NRS. W oparciu o wyniki badań klinicznych zakłada się, że u 85% chorych ból o słabym natężeniu dotyczy VAS w zakresie 0-29 mm, ból umiarkowany odpowiada wartościom VAS 30-54 mm, ból silny i bardzo silny jest odpowiednikiem w skali VAS wartości powyżej 54 mm. Według innej analizy przyjęto, że ból o słabym natężeniu odpowiada 1-4 punktom w skali numerycznej (NRS) umiarkowany 5-6 punktom, silny 7-10 punktom. Za istotny efekt przeciwbólowy danego leku przyjmuje się zmniejszenie natężenia bólu co najmniej o 2 punkty w skali numerycznej lub zmniejszenie natężenia bólu co najmniej o 30%, w porównaniu do wartości początkowej.
- **Skala ulgi w bólu**: Skala ulgi w bólu stanowi odcinek o długości 100 mm, na lewym końcu znajduje się określenie „brak ulgi w bólu”, a na prawym „całkowita ulga w bólu”. Skala ta może być stosowana obok skali oceny natężenia bólu i jest bardziej wrażliwa w wykrywaniu różnic w efektach przeciwbólowych pomiędzy lekami lub różnymi dawkami tego samego leku. Skala ulgi w bólu wchodzi w skład *Karty Oceny Bólu Memorial*.
- **Karta Oceny Bólu Memorial** (ang. *Memorial Pain Assessment Card – MPAC*): MPAC stanowi zagiętą kartę o wymiarach 14×21 cm (format A5), która obejmuje cztery strony. Znajdują się na nich trzy skale VAS, służące do oceny natężenia bólu (strona 1), ulgi w bólu (strona 3), nastroju chorego (strona 4). Na stronie 2 znajduje się kategorierna skala *Tursky’ego*, w skład której wchodzi osiem przymiotników określających natężenie bólu, od braku bólu do bólu rozdzierającego, spośród których chory zakreśla jeden wybrany przymiotnik. Przeprowadzone badania potwierdziły trafność, rzetelność i czułość MPAC. Kwestionariusz został zaadaptowany do warunków polskich [33].
- **Krótki Inwentarz Bólu** (ang. *Brief Pain Inventory – Short Form*): Krótki Inwentarz Bólu, obejmuje dwie części. I. - 8 pytań, dotyczących lokalizacji i oceny natężenia bólu u chorego. Pytanie 1. - występowanie bólu w dniu wypełniania kwestionariusza (odpowiedź tak lub nie), 2.- zaznaczenie na rysunku sylwetki obszaru występowania i miejsca najsilniejszego bólu. Pytania 3-6 - zaznaczenie natężenia bólu na skalach numerycznych od 0 do 10 (0 – brak bólu, 10 – ból najsilniejszy, jaki chory może sobie wyobrazić). Poszczególne pytania dotyczą kolejno występującego w ciągu ostatnich 24 godzin największego i najmniejszego natężenia bólu, średniego natężenia bólu oraz nasilenia bólu w trakcie wypełniania kwestionariusza. Pytanie 7. - dotyczy sposobów leczenia bólu i leków przeciwbólowych. Pytanie 8. - procentowa ulga w bólu, pod wpływem stosowanego leczenia w czasie ostatnich 24 godzin. Ocena ulgi w bólu jest

dokonywana w procentach, przy czym lewy koniec skali (0%) opisano jako brak ulgi w bólu, natomiast prawy (100%), jako całkowitą ulgę w bólu. W II. części kwestionariusza znajdują się punkty (A-G) pytania nr 9, dotyczące wpływu bólu w czasie ostatnich 24 godzin na ogólną aktywność (A), nastrój (B), zdolność chodzenia (C), prowadzenia normalnej pracy (zarówno poza domem jak i wykonywania prac domowych) (D), relacje z innymi ludźmi (E), sen (F) i zadowolenie z życia (G). Są to skale numeryczne od 0 do 10, przy czym 0 jest określone jest jako brak wpływu bólu na określony czynnik (zaburzenia określonej aktywności), a 10 oznacza całkowity wpływ. Kwestionariusz został zaadaptowany do warunków polskich [1, 4, 27, 28, 32, 33].

Dla rzetelnego pomiaru natężenia bólu, należy wykorzystać więcej niż jedno narzędzie, z uwagi na wpływ na wynik pomiaru stanu emocjonalnego chorego oraz wielu czynników zewnętrznych. W podobny sposób przy użyciu wszystkich wymienionych skal, oprócz zastosowania diagnostycznego, można oceniać wyniki stosowanego leczenia. Zamiast wartości opisujących nasilenie bólu, umieszczamy określenia oceniające stopień zmiany jego nasilenia (np. brak ulgi, ulga niewielka, znaczna, całkowita ulga w bólu). Po rozpoczęciu leczenia, ocenę natężenia bólu, należy przeprowadzać regularnie. W zależności od efektów terapii wskazane jest umożliwienie stałego kontaktu chorego z lekarzem [27].

### **3.1.1.2. Istniejąca praktyka kliniczna**

Zdefiniowanie rodzaju bólu i ustalenie jego etiologii stanowi podstawowe znaczenie dla podjęcia leczenia przeciwbólowego u pacjentów z nowotworami. Przeprowadzenie szczegółowego wywiadu, jak wspomniano powyżej, mającego na celu: określenie etiologii i patomechanizmu bólu, jego lokalizacji i natężenia, a także ocenę innych objawów choroby nowotworowej, jest istotnym elementem rozpoczętej terapii. Chociaż ból sam w sobie, pierwotnie nie jest odrębną jednostką chorobową to mechanizm jego powstawania, cechy kliniczne i reakcja na leczenie różnią się w poszczególnych przypadkach i wymagają różnicowania. Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest odróżnienie bólów receptorowych od neuropatycznych [5].

Ból neuropatyczny ze względu na złożony patomechanizm i etiologię jest jednym z najtrudniejszych do leczenia [20]. Blisko 20% pacjentów z przewlekłym neuropatycznym bólem nowotworowym nie uzyskuje adekwatnej kontroli bólu w czasie pobytu w klinikach i szpitalnych oddziałach onkologicznych. Dane polskie wskazują na wyższe (sięgające 50%) wartości [2].

W leczeniu bólu neuropatycznego u pacjentów z nowotworami ważne są szczególnie pierwsze dni terapii, kiedy często konieczne jest zwiększenie dawek podawanych analgetyków oraz istnieje duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych stosowanych leków [32].

Dobór i zasady podawania leków opracowane przez ekspertów WHO stały się światowym standardem postępowania. W Polsce zasady te znane są pod nazwą trójstopniowej drabiny analgetycznej lub schematu WHO [34]. Leki przeciwbólowe (analgetyki) podzielono na 3 grupy (stopnie):

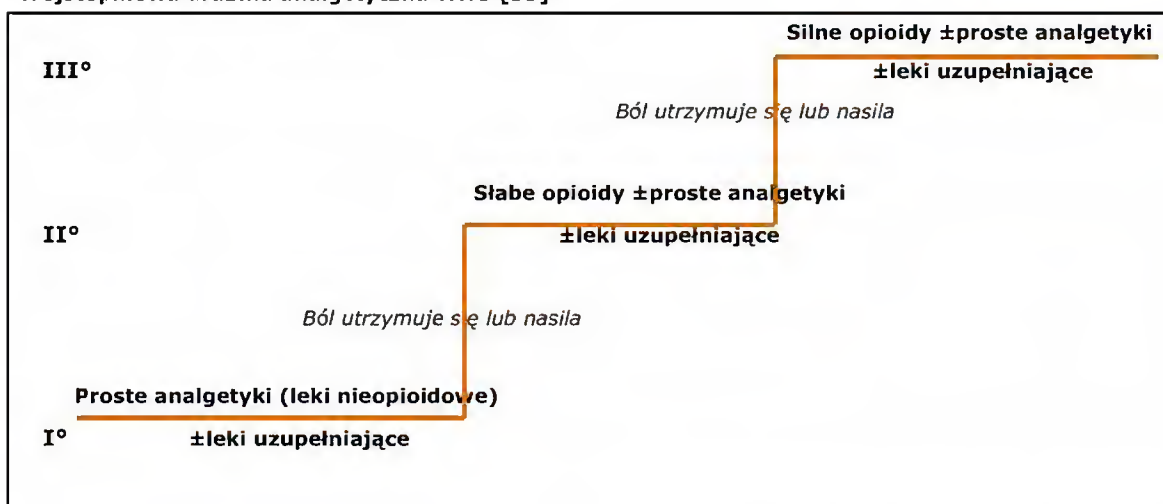


- I stopień – *nieopiodowe leki przeciwbólne* (niesteroidowe leki przeciwzapalne i paracetamol);
- II stopień – *słabe opioidy* – kodeina, dihydrokodeina, tramadol;
- III stopień – *silne opioidy* – morfina, fentanyl, oksykodon, hydromorfon, metadon [28, 34].

Jedną z podstawowych zasad terapii przeciwbólnej jest podawanie coraz silniejszych leków (wyższy stopień drabiny), kiedy tylko racjonalnie dawkowane słabsze leki przestają być skuteczne (ból nie ustąpił lub nasila się). Jeśli nieopiodowe leki przeciwbólne przestają być skuteczne, należy dodać lek z grupy słabych opiodów (np. kodeinę lub tramadol). Po wyczerpaniu dawek leków II stopnia podaje się silny lek opiodowy. Leki III stopnia teoretycznie mogą być podawane w nieograniczonych dawkach. Oprócz stosowania wymienionych leków przeciwbólowych zazwyczaj konieczne jest uzupełnienie leczenia lekami wspomagającymi. Leki te, chociaż nie są zaliczane do leków przeciwbólowych, wykazują własną aktywność analgetyczną, nasilają działanie opiodów lub są niezbędne do zwalczania towarzyszących bólom objawów [34].

Standardem w leczeniu bólu jest postępowanie zgodne z drabiną analgetyczną WHO, którą przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1.  
Trójstopniowa drabina analgetyczna WHO [35]



Podstawowym założeniem drabiny opracowanej przez WHO jest stosowanie analgezji adekwatnej dla danego stopnia bólu. Przeciwbólowe leki adjuwantowe oprócz działania analgetycznego mogą nasilać efekt analgetyku podstawowego, można dodawać je na każdym szczeblu drabiny WHO, a ich wybór zależy od rodzaju bólu [22].

Analgetyki uznawane są za typowe leki przeciwbólowe, których wskazania do stosowania obejmują również pacjentów z neuropatycznym bólem nowotworowym. Koanalgetykami są natomiast leki niebędące analgetykami, ale w pewnych rodzajach bólu wykazujące własną aktywność przeciwbólową lub wspomagające działania analgetyków [28, 34]. Stosuje się je głównie w leczeniu bólu neuropatycznego, w tym także u pacjentów z nowotworami.

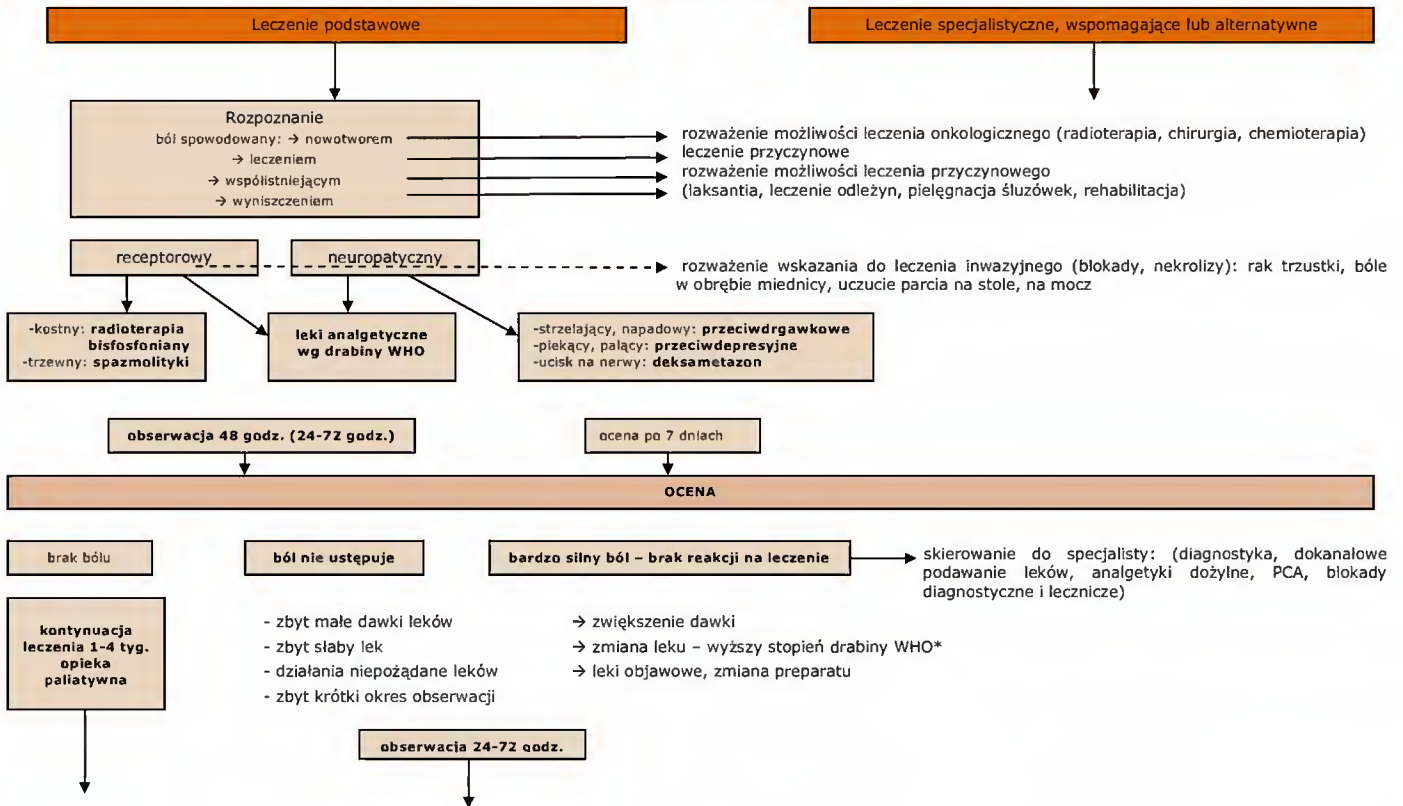
Do koanalgetyków należą:

- leki przeciwdrgawkowe – np. karbamazepina, kwas walproinowy, gabapentyna, pregabalina;
- leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina), selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (np. paroksetyna), wybiórcze inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna lub duloksetyna);
- leki rozluźniające mięśnie (miorelaksanty) – baklofen;
- antagoniści NMDA – ketamina, dekstrometorfan, magnez, metadon;
- leki antyarytmiczne – lidokaina, meksyletyna;
- bisfosfoniany – pamidronian, klodronian, kwas zoledronowy;
- $\alpha_2$ -Agoniści – klonidyna;
- glikokortykosteroidy;
- leki stosowane miejscowo – lidokaina, kapsaicyna;
- inne – kalcytonina, blokery kanału wapniowego, lewomepromazyna [28].

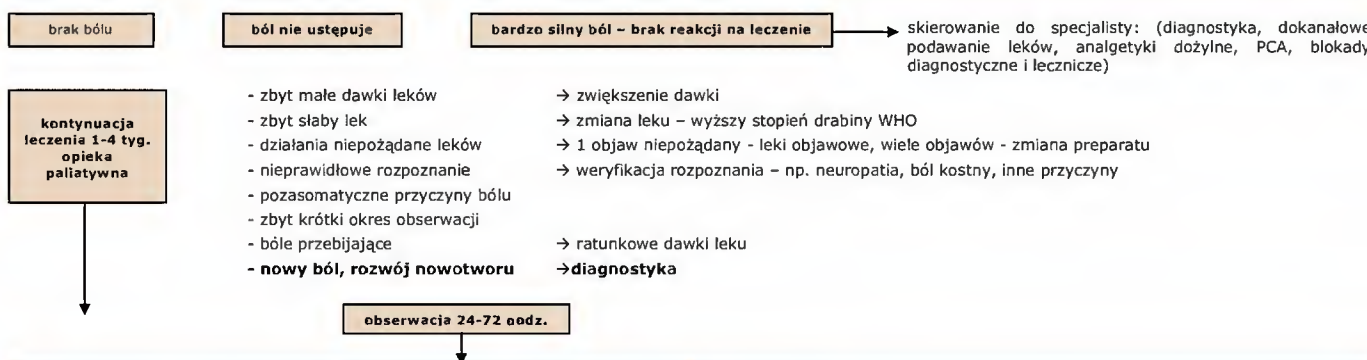
Koanalgetykami pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego są leki przeciwdrgawkowe i przeciwdepresyjne [28].

Na poniższym rysunku przedstawiono algorytm postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu bólów neuropatycznych u pacjentów z nowotworami.

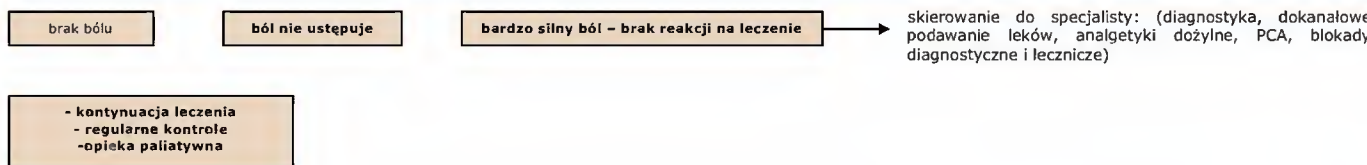
**Rysunek 2.**  
**Algorytm postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu neuropatycznych bólów nowotworowych [4, 34]**



**OCENA**



**OCENA**



\*jeśli podawano leki nieopioidowe – dopuszczalna zmiana preparatu w tej samej grupy

W leczeniu bólów neuropatycznych, w szczególności u pacjentów onkologicznych, konieczne jest kojarzenie leków i metod leczenia. Zasadniczą rolę odgrywa tu dobór leków adjuwantowych, podczas gdy skuteczność opioidów jest ograniczona. Najczęstszą przyczyną braku skuteczności terapii przeciw bólom u chorych na nowotworowy jest brak właściwego rozpoznania i niedoceniające tzw. leków uzupełniających [5]. Współczesne obserwacje wskazują, że co najmniej 40% chorych nie otrzymuje leczenia przeciwbólowego zgodnie z zalecanymi standardami i nawet w ośrodkach wyspecjalizowanych 9-20% chorych nie uzyskuje zadowalającej kontroli bólów [2, 4]. Skuteczne leczenie bólu neuropatycznego poprzez osiągnięcie jego ustąpienia lub zadowalającego złagodzenia, u chorych z nowotworem dotyczy 80-90% pacjentów objętych postępowaniem farmakologicznym, bez wprowadzania specjalistycznych metod leczenia [5, 28, 34]. U około 10% pacjentów z neuropatycznym bólem nowotworowym konieczne jest zastosowanie inwazyjnych metod leczenia bólu w tym blokad i procedur neurodestrukcyjnych [36].

Standardy leczenia neuropatycznych bólów nowotworowych za pomocą leków nieopiodowych oraz opioidów, opracowane przez *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* zgodne z rekomendacjami *Multidisciplinary Panel on Neuropathic Pain* przedstawiono w tabeli poniżej [4, 5, 34, 37, 38].

**Tabela 2.**  
**Standardy leczenia bólu neuropatycznego u pacjentów z nowotworami opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej**

Nazwa leku	Zakres dawek	Uwagi
<b>Niektóre nieopiodowe leki przeciwbólowe i ich dawkowanie (podawanie doustne)</b>		
<b>paracetamol</b>	500 - 600 mg co 4 godziny	Skuteczny w różnych rodzajach bólu o nieznanym lub umiarkowanym nasileniu. Nie wykazuje toksyczności w stosunku do błony śluzowej żołądka, płytek krwi, nerek, brak efektu przeciwzapalnego.
<b>kwas acetylosalicylowy</b>	500 mg co 6, 8 godzin	Powoduje owrzodzenia błony śluzowej żołądka, hamuje agregację płytek krwi.
<b>ibuprofen</b>	200 - 600 mg co 4 godziny	Nieznaczne objawy niepożądane. Umiarkowane działanie przeciwbólowe.
<b>indometacyna</b>	50-75 mg co 8 godzin	Niepożądane objawy. Silnie działający.
<b>metamizol</b>	500-1000 mg co 6, 8 godzin	Bardzo silne działanie, szczególnie w bólach przebijających.
<b>diclofenak</b>	75-100 mg co 12 godzin lub 50 mg co 8 godzin	Lek z wyboru w leczeniu bólów kostnych. Niewielka toksyczność.
<b>naproksen</b>	250 - 500 mg co 12 godzin	Nieznaczne objawy uboczne. Silny efekt przeciwbólowy.
<b>piroksykam</b>	10-20 mg co 12, 24 godziny	Przy regularnym stosowaniu stężenie w osoczu ustala się po 5 dniach.
<b>metamizol (pyralgina)</b>	500 - 1000 mg co 4 godziny	Bardzo przydatny jako lek dodatkowy, interwencyjny, szczególnie w bólach kolkowych, przebijających.
<b>ketoprofen</b>	100 mg co 8 godzin lub 200 + 100 mg	Bardzo skuteczne działanie przeciwbólowe. Zachować ostrożność przy długotrwałym stosowaniu.



Nazwa leku	Zakres dawek	Uwagi
<b>Słabe opioidy</b>		
kodeina	30-60 mg co 4 godziny	Zaparcia mogą stanowić istotny problem
tramadol (postać retard)	50-100 mg co 4 godziny 100, 150 lub 200 mg co 12 godzin	Złożony mechanizm działania, korzystny w leczeniu bólów niereceptorowych. Działania uboczne mniej nasilone niż w przypadku kodeiny.
<b>Silne opioidy</b>		
morfina (roztwór wodny)	10, 20, 30, 40, 60, 80, 100 lub więcej mg co 4 godz.	Zaparcia są typowym działaniem ubocznym
morfina - preparaty o przedłużonym działaniu	30, 60, 100, 200 mg co 12 godz.	Jednocześnie stosować roztwór wodny dla zwalczania bólów przebijających
fentanyl (system przezskórny)	plaster - 25, 50, 75, 100 mikrog./godz. co 72 godz.	Mniej działań ubocznych (zaparć) niż w przypadku morfiny. Konieczność jednoczesnego stosowania roztworu wodnego morfiny dla zwalczania bólów przebijających
metadon	5, 10 mg co 6-8 godzin	Uzyskanie stężenia terapeutycznego wymaga podawania przez 3-10 dni. Długi i zróżnicowany czas eliminacji - możliwość kumulacji u chorych w podeszłym wieku.

### Stosowanie leków uzupełniających

Zgodnie z zaleceniami *Polskiej Unii Onkologii* dobór leków i metod leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) stanowi, oprócz podania leków przeciwbólowych, drugi ważny element leczenia chorych z neuropatycznymi bólami nowotworowymi. Zaleca się wykorzystanie specyficznych, ukierunkowanych na mechanizm powstania bólu możliwości oddziaływań terapeutycznych. Podstawą wyboru leczenia adjuwantowego jest przede wszystkim rozpoznanie patomechanizmu bólu i/lub objawów towarzyszących u konkretnego chorego [3, 39].

W tabeli poniżej zestawiono dawkowanie leków uzupełniających, będących koanalgetykami, oparte o zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia, Grupy Ekspertów Europejskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej (EAPC), *ESMO Clinical Recommendations* oraz polskich standardów [3, 40, 41, 42].

**Tabela 3.**  
**Leki uzupełniające w leczeniu przeciwbólowym – koanalgetyki.**

Nazwa leku	Dawkowanie	Uwagi
<b>Leki przeciwdepresyjne:</b> amitryptylina imipramina <sup>^</sup> mianseryna**	w dawkach wzrastających 25 -75 mg na noc 25 - 50 mg 2 x dz. 30-90 mg na noc	Stosowane w każdym rodzaju bólów neuropatycznych. Mogą być kojarzone z opioidami i lekami przeciwdrgawkowymi. Dawkę terapeutyczną osiągać należy stopniowo z uwagi na występowanie objawów ubocznych - suchość w jamie ustnej, tachykardia, retencja moczu, zaparcia.
<b>Leki przeciwdrgawkowe:</b> kwas walproinowy, amizepin, fentyoina**, gabapentyna, pregabalina,	200 mg 3 x dz. lub 500 mg/noc 200-800 mg/dz. 300-500 mg/dz, 600-3600* mg/dz (gabapentyna), 4-8 mg/dz. W przypadku pregabaliny:	W bólach neuropatycznych opisywanych jako palące, szarpiące, napadowe. Mogą wykazywać działanie supresyjne w stosunku do szpiku - konieczna comiesięczna kontrola obrazu białokrwinkowego wskazania jw. Mniej toksyczna, lepiej tolerowana



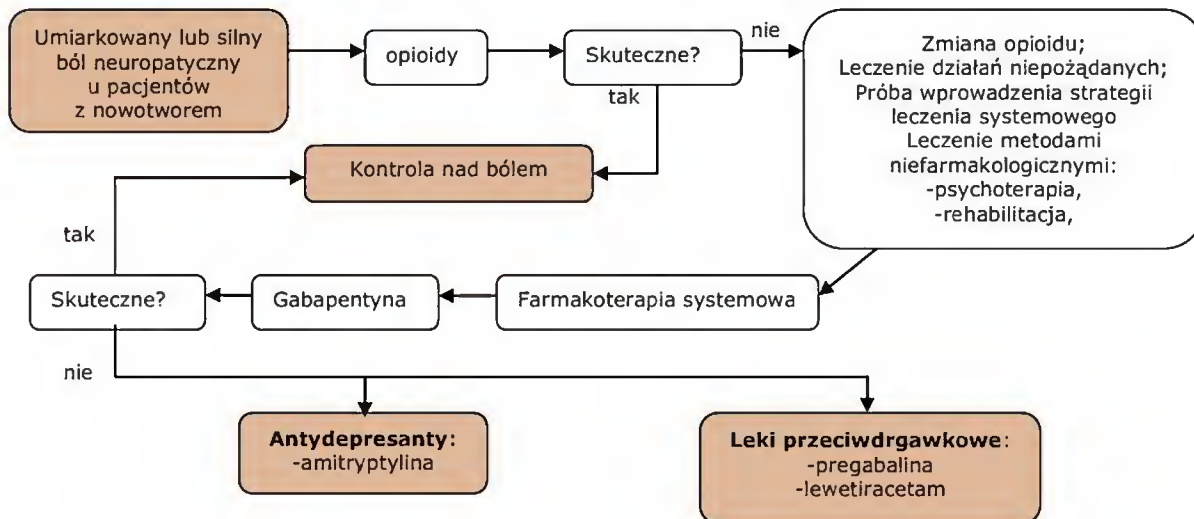
Nazwa leku	Dawkowanie	Uwagi
<b>klonazepam**, karbamazepina</b>	75 mg 2 x dz (dawkę można zwiększać do max. 300 mg 2 x dz., 400-1600 mg (karbamazepina))	
<b>Glikokortykoidy; deksametazon</b>	4-12 mg lub więcej/dz.	W bólach neuropatycznych dla zmniejszenia obrzęku (ucisku) perineurium, rdzenia kręgowego, mózgu.
<b>Ketamina</b>	doustnie: 10-50 mg co 4-6 godz. wlew dożylny: 0,2-1,5 mg/kg/godz	W bólach neuropatycznych, niedokrwiennych, zapalnych, źle kontrolowanych dużymi dawkami morfiny. Uboczne objawy psychomimetyczne można zredukować podając benzodiazepiny

\*niektóre źródła sugerują, że maksymalna dawka gabapentyny w bólu neuropatycznym wynosi 1800 mg/dobę [22, 43, 44].

\*\*zgodnie z opinią ekspertów medycznych nie jest stosowany w bólu neuropatycznym w przebiegu nowotworu  
^wycofana z obrotu na terenie Polski w 2007 roku

Poniższa rycina objaśnia rolę leczenia wspomagającego w postaci leków przeciwdrgawkowych i przeciwdepresyjnych, stanowiących dodatek do leczenia opioidami.

**Rysunek 3.**  
**Algorytm leczenia bólu neuropatycznego u pacjentów z nowotworami [45]**



Zgodnie z zaleceniami *International Association for the Study Pain* oraz *Multidisciplinary Panel on Neuropathic Pain*, włączenie leków przeciwdrgawkowych takich jak pregabalina czy gabapentyna, należy rozważyć w sytuacji kiedy ból neuropatyczny u pacjentów nowotworowych związany zarówno z samym guzem jak i przeprowadzoną chemioterapią, nie ulega złagodzeniu pod wpływem konwencjonalnych analgetyków [46, 47].

W oparciu o rekomendacje *European Federation of Neurological Societies*, *Canadian Pain Society* oraz *Polskie Wytyczne dotyczące leczenia bólu neuropatycznego* pregabalina i gabapentyna rekomendowane są jako pierwsza linia leczenia różnych bólów neuropatycznych (np. bólów polineuropatycznych, neuropatii ośrodkowych). W bólu neuropatycznym u pacjentów

z nowotworami zaleca się stosowanie gabapentyny oraz pregabaliny z grupy leków przeciwdrgawkowych oraz amitryptyliny należącej do leków przeciwdepresyjnych [48, 49, 50]. W oparciu o Wytyczne NICE 2010 dotyczące bólu neuropatycznego, rekomenduje się stosowanie pregabaliny lub amitryptyliny w leczeniu bólu neuropatycznego o podłożu innym niż cukrzyca [52].

Pregabalina jest ligandem podjednostki  $\alpha_2\delta$  występującego w ośrodkowym układzie nerwowym bramkowanego napięciem kanału wapniowego. Lek wykazuje działanie przeciwdrgawkowe, anksjolityczne i analgetyczne. Ponadto poprawia jakość snu i ogólną jakość życia. Jest lekiem dobrze tolerowanym. Pregabalina stanowi cenne uzupełnienie arsenału leków w terapii bólu neuropatycznego [53, 54]. Mimo że zarówno gabapentyna, jak i pregabalina (będące lekami przeciwdrgawkowymi drugiej generacji) są substancjami stosunkowo dobrze tolerowanymi, w czasie ich stosowania notuje się niewielką liczbę, zazwyczaj przemijających, objawów niepożądanych (np. senność, apatia, trudności w koncentracji uwagi, lęk, depresja oraz inne objawy upośledzające prawidłowe funkcjonowanie społeczne) [50, 55]. Zaletą obu koanalgetyków jest ponadto niewielka liczba interakcji lekowych oraz brak toksyczności narządowej [28, 55, 56]. Stosowanie pregabaliny w bólach neuropatycznych w porównaniu z gabapentyną, jest łatwiejsze. Wystarczy bowiem podawać ją 2 razy na dobę, co możliwe jest dzięki lepszej biodostępności pregabaliny. Ponadto pregabalina nie wymaga, tak jak gabapentyna, stosunkowo długiego, stopniowego zwiększania dawek. W leczeniu bólu neuropatycznego efekt analgetyczny pregabaliny obserwuje się po tygodniu jej stosowania, natomiast w przypadku gabapentyny, po 3–4 tygodniach terapii [55].

W celu uzyskania oczekiwanej skuteczności terapii przeciwbólowej przy użyciu wymienionych w niniejszym rozdziale leków kluczowe jest przestrzeganie następujących zasad:

- zarówno lek, jak i jego dawkę dobiera się indywidualnie dla każdego chorego tak, aby zapewnić właściwy dla danego leku czas bezbolesności;
- jeśli nie ma przeciwwskazań, leczenie bólu o łagodnym stopniu natężenia powinno się rozpoczynać od stosowania paracetamolu lub/i niesteroidowych NLPZ;
- leki należy podawać w stałych odstępach czasu - większość preparatów o bezpośrednim uwalnianiu (paracetamol, kwas acetylosalicylowy, tramadol, roztwór wodny morfiny) muszą być podawane co 4 godziny. Preparaty o przedłużonym, kontrolowanym uwalnianiu substancji czynnej, np. tabletki morfiny, wystarczy podawać co 12 godzin (wyjątkowo – co 8 godzin), a plastry z fentanylem zmienia się co 3 dni (w wyjątkowych przypadkach co 2 dni);
- wybór leku dokonywany jest na podstawie skuteczności i siły działania oraz natężenia bólu (wg drabiny analgetycznej) – w sytuacji kiedy ból nie ustępuje lub nasila się należy zmienić lek na silniejszy, gdy tylko stanie się nieskuteczny. Nie należy podawać innego leku o podobnej sile działania;
- leki przeciwbólowe zazwyczaj kojarzy się z preparatami nasilającymi ich efekt, działającymi przyczynowo lub zmniejszającymi efekty uboczne leczenia (leki uzupełniające);

- konieczne jest zapobieganie i leczenie działań niepożądanych leków przeciwbólowych;
- należy wybierać drogę podania doustną (droga doustna jest najbezpieczniejsza i wygodna dla chorych). Jeśli pacjent, z powodu nudności, wymiotów, zaburzeń połykania, nie może przyjmować leków p.o., wówczas alternatywą jest droga podskórna. Niektóre analgetyki można stosować także przezskórnie (w formie plastrów). Nie zaleca się podawania leków przeciwbólowych drogą iniekcji domięśniowych [1, 5, 22, 27, 28].

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych i dostępnych danych literaturowych najwyższą skutecznością w leczeniu bólu neuropatycznego u pacjentów z nowotworami jest politerapia, najczęściej będąca połączeniem leku opioidowego i leku przeciwdrgawkowego lub trójcyklicznego leku przeciwdepresyjnego, co pozwala na osiągnięcie wyższych stopni ulgi w bólu oraz stosowanie mniejszych dawek leków [51, 53].

Czynniki wpływające na pogorszenie efektywności leczenia przeciwbólowego zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4.**  
**Czynniki wpływające na pogorszenie skuteczności i tolerancji leczenia przeciwbólowego [58]**

Czynniki
Bóle „częściowo wrażliwe i niewrażliwe” na opioidy: -bóle neuropatyczne, szczególnie z naciekania korzeni rdzeniowych, splotów nerwowych lub rdzenia kręgowego -bóle kostne, nasilające się przy poruszaniu -bóle tenesmoidalne (bolesne parcie na pęcherz i odbytnicę)
Bóle przebijające – spontaniczne w bólu neuropatycznym, przy poruszaniu, przy kontakcie z wydzieliną, pożywieniem w przypadku owrzodzeń w jamie ustnej itp.
Brak właściwego leczenia adjuwantowego
Zmiana właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych analgetyków wynikająca z cech genetycznych, nieprawidłowej czynności nerek i wątroby, interakcji lekowych
Szybki wzrost „zapotrzebowania” na opioidy (wynikający z postępu choroby, rozwoju bólu, sensytyzacji, tolerancji i hyperalgezji poopioidowej)
Zmiany związane z wiekiem
Obecność trudnych do uśmierzania innych objawów i działań niepożądanych analgetyków (szczególnie senności i zaburzeń funkcji poznawczych)
Niewiedza i błędy personelu medycznego
Czynniki związane z chorym i jego rodziną (brak współpracy rodziny, chory alkoholik, narkoman)
Komponent psychiczny. Cierpienie psychiczne i duchowe

U chorych z bólem nowotworowym, którego nie można opanować za pomocą standardowych metod farmakologicznych, powinny znaleźć zastosowanie metody inwazyjne. W sytuacji nieskuteczności leczenia chorzy powinni być kierowani do wyspecjalizowanych ośrodków leczenia bólu (poradni przeciwbólowych lub ośrodków opieki paliatywnej) [5, 27, 59]. Zgodnie z zaleceniami *Polskiej Unii Onkologii* wskazania do skierowania do poradni przeciwbólowej są:

- nieskuteczność standardowego leczenia;
- brak możliwości ustalenia rozpoznania;
- nasilone działania niepożądane leków przeciwbólowych;
- szybkie narastanie zapotrzebowania na opioidy;
- szczególne sytuacje wskazujące na możliwość zastosowania „specjalistycznych” metod leczenia przeciwbólowego [5, 27, 39].

Metody niefarmakologiczne czy inwazyjne pozwalają istotnie zmniejszyć dawki leków przeciwbólowych i ich działania niepożądane (senność, sedacja, zaparcia, wymioty i nudności), a w konsekwencji poprawić jakość życia [36, 53].

W tabeli poniżej przedstawiono metody leczenia przeciwbólowego zalecane przez *Multidisciplinary Panel on Neuropathic Pain* oraz standardy obowiązujące w Polsce, stosowane w poradniach leczenia bólu [5, 59].

**Tabela 5.**  
**Metody leczenia przeciwbólowego u pacjentów z nowotworami, u których zdiagnozowano ból neuropatyczny dostępne w poradniach leczenia bólu**

Rodzaj leczenia	Podstawowe wskazania
<b>Neuroliza spłotu trzewnego</b>	bóle trzewne zlokalizowane w nadbrzuszu (ew. śródbrzuszu) spowodowane nowotworem trzustki, żołądka, wątroby, zajęciem węzłów chłonnych zaotrzewnowych
<b>Neuroliza spłotu podbrzusznego górnego i zwoju nieparzystego</b>	bóle trzewne i neuropatyczne w obrębie miednicy i krocza, niezależnie od rodzaju nowotworu, bolesne parcie na odbyt i pęcherz moczowy, popromienne bóle pęcherza
<b>Neuroliza korzeni tylnych i nerwów obwodowych</b>	jednostronne, ograniczone do 2-3 dermatomów bóle w dolnym odcinku piersiowym, bóle krocza, i okolicy krzyżowej spowodowane guzem w obrębie miednicy u chorych z założonym na stałe cewnikiem moczowym
<b>Neuroliza odcinka piersiowego pnia współczulnego</b>	zespół Pancoasta, bóle neuropatyczne z objawami wegetatywnymi w zakresie kończyny górnej
<b>Zwnątrzoponowe podawanie leków</b>	nasilone bóle nieustępujące po leczeniu doustnym opioidami
<b>Ostrzykiwanie punktów bolesnych</b>	bóle mięśniowo-powięziowe
<b>Przezskórna stymulacja elektryczna (TENS)</b>	leczenie wspomagające w przypadkach bólów neuropatycznych. Bóle fantomowe
<b>Wlewy podskórne i dożylnie testowych i leczniczych dawek leków (morfina, lidokaina, ketamina)</b>	leczenie bólów neuropatycznych nieustępujących po leczeniu doustnym. Testy diagnostyczne

Zaletami inwazyjnych metod leczenia przeciwbólowego są:

- minimalne ryzyko powikłań,
- zmniejszenie dawek stosowanych leków,
- zwiększenie skuteczności leczenia o 50%,
- zmniejszenie objawów ubocznych,



- krótki czas obserwacji w poradni lub szpitalu (od kilku do 24 godzin po zabiegu),
- brak przeciwwskazań (praktycznie jedynym są zaburzenia krzepnięcia krwi),
- szybka poprawa jakości leczenia oraz życia pacjenta,
- zmniejszenie kosztów leczenia [36].

### 3.1.2. Interwencja oceniana

Interwencję ocenianą stanowi preparat *Lyrice*<sup>®</sup>, należący do grupy farmakoterapeutycznej – leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX16. Pregabalina, stanowiąca substancję czynną preparatu *Lyrice*<sup>®</sup>, to pochodna kwasu gamma-aminomasłowego (GABA)(kwas(S)-3-(aminometylo)-5-metyloheksanowy) [18].

Mechanizm działania pregabaliny polega na wiązaniu się z pomocniczą podjednostką (białko  $\alpha 2\text{-}\delta$ ) otwieranego poprzez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym. Pregabalina jest szybko wchłaniana po podaniu na czczo i osiąga maksymalne stężenia w osoczu w ciągu 1 godziny po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych. Biodostępność pregabaliny po podaniu doustnym wynosi  $\geq 90\%$  i jest niezależna od dawki. Po podaniu dawek wielokrotnych stan stacjonarny zostaje osiągnięty po 24 do 48 godzin. Szybkość wchłaniania pregabaliny jest zmniejszona, jeśli lek podawany jest wraz z pokarmem, co powoduje zmniejszenie  $C_{\max}$  o około 25-30% i opóźnienie  $t_{\max}$  o około 2,5 godziny. Jakkolwiek, podawanie pregabaliny wraz z pokarmem nie ma istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania tej substancji czynnej. W organizmie ludzkim pregabalina podlega metabolizmowi w nieistotnym stopniu. Wydalana jest z krążenia ogólnego głównie przez nerki w postaci niezmienionej [18].

#### 3.1.2.1. Wskazania

Zgodnie z informacjami z Charakterystyki Produktu Leczniczego preparat *Lyrice*<sup>®</sup> jest wskazany w leczeniu:

- bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych;
- skojarzonym napadów częściowych padaczki u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione;
- uogólnionych zaburzeń lękowych (*Generalised Anxiety Disorder* – GAD) u dorosłych [18].

Wybrana populacja docelowa zawiera się w populacji określonej w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku *Lyrice*<sup>®</sup>.

#### 3.1.2.2. Dawkowanie [18]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparat *Lyrice*<sup>®</sup> stosuje się w dawce od 150 mg do 600 mg na dobę, podawanej w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.

#### ***Ból neuropatyczny***

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.

Zgodnie z obecną praktyką kliniczną w razie konieczności przerwania leczenia pregabaliną należy dokonywać tego stopniowo przez okres co najmniej 1 tygodnia niezależnie od wskazania.

#### *Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek*

Redukcja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być przeprowadzona indywidualnie, zgodnie z klirensem kreatyniny.

**Tabela 6.**  
**Dostosowanie dawki pregabaliny w zależności od czynności nerek**

Klirens kreatyniny (ml/min)	Całkowita dobową dawkę pregabaliny*		Schemat dawkowania
	Dawka początkowa (mg/dobę)	Dawka maksymalna (mg/dobę)	
≥60	150	600	2 lub 3 razy/dobę
≥30 - <60	75	300	2 lub 3 razy/dobę
≥15 - <30	25-50	150	1 lub 2 razy/dobę
<15	25	75	1 raz/dobę
Dodatkowa dawka pregabaliny podawana po zabiegu hemodializy (mg)			
-	25	100	dawka pojedyncza

\*całkowita dawka dobową powinna być podzielona według schematu dawkowania

#### *Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby oraz osób <65 lat*

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby nie jest wymagana modyfikacja dawki. Pacjenci w podeszłym wieku mogą wymagać zmniejszenia dawki pregabaliny, ze względu na zmniejszoną czynność nerek.

#### *Sposób podawania*

Preparat Lyrica® może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od niego. Jest przeznaczony wyłącznie do przyjmowania doustnego.

### **3.1.2.3. Przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania [18]**

Stosowanie preparatu Lyrica® nie jest wskazane przy nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

W związku z tym, iż nie określono do tej pory bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Lyrica® u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży (12-17 lat), nie zaleca się leczenia powyższym preparatem w tych grupach wiekowych.

### 3.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji preparatu *Lyrice*<sup>®</sup> [18]

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje rejestracyjne preparatu *Lyrice*<sup>®</sup>.

**Tabela 7.**  
**Podstawowe informacje rejestracyjne – preparat *Lyrice*<sup>®</sup>**

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	<i>Lyrice</i> <sup>®</sup>
Postać farmaceutyczna	Twarda kapsułka lub roztwór doustny
Wygląd produktu leczniczego	Biała, biało-pomarańczowa, jasnopomarańczowa lub pomarańczowa kapsułka (w zależności od dawki) z czarnym napisem „Pfizer” na wieczku i oznaczeniem „PGN wielkość dawki” na korpusie kapsułki lub roztwór doustny - przejrzysty, bezbarwny płyn.
Rodzaj i zawartość opakowania	PCV/aluminiowe blistry zawierające 14, 21, 56, 84, 100 lub 112 (2x56) kapsułek (zależnie od dawki) 100 x 1 kapsułka twarda w blisterach PCV/aluminiowych, perforowanych, podzielonych na dawki pojedyncze. lub Biała butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem pokrytym polietylenem (473 ml roztworu doustnego) w tekturowym pudełku + strzykawka do podawania doustnego z podziałką 5 ml oraz nasadkę typu <i>Press-In Bottle Adapter</i> (PIBA).
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenia nr: EU/1/04/279/001-005, EU/1/04/279/026, EU/1/04/279/036; EU/1/04/279/006-010, EU/1/04/279/037; EU/1/04/279/011-013, EU/1/04/279/027, EU/1/04/279/030, EU/1/04/279/038; EU/1/04/279/014-016, EU/1/04/279/039; EU/1/04/279/017-019, EU/1/04/279/028, EU/1/04/279/031, EU/1/04/279/040; EU/1/04/279/020-022, EU/1/04/279/041; EU/1/04/279/033-035, EU/1/04/279/042; EU/1/04/279/023-025, EU/1/04/279/029, EU/1/04/279/032, EU/1/04/279/043; EU/1/04/279/044
Kod ATC	N03AX16

W dniu 6 lipca 2004 roku preparat *Lyrice*<sup>®</sup> otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w krajach Unii Europejskiej. Ostatnie przedłużenie pozwolenia wydano 6 lipca 2009 roku. Lek zarejestrowany jest jako preparat o nazwie handlowej *Lyrice*<sup>®</sup>. Podmiotem odpowiedzialnym za produkcję leku jest *Pfizer Limited*.

### 3.1.2.5. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – pregabaliny biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji, jak i odnalezione nazwy handlowe preparatów ją zawierających.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [71], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [80],



---

*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) [84], The Scottish Medicines Consortium (SMC) [85], Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [75], Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) [73] i Haute Autorité de Santé (HAS) [66].*

Rekomendacje refundacyjne dla pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego odnaleziono na stronach: AOTM, NICE (Anglia i Walia), SMC (Szkocja), CADTH (Kanada), PTAC (Nowa Zelandia), HAS (Francja) i PBAC (Australia). Wszystkie najnowsze rekomendacje w wyżej wymienionych krajach we wskazaniu, którego dotyczy niniejsza analiza są pozytywne.

Informacje dotyczące rekomendacji pregabaliny (preparat *Lyrice*<sup>®</sup>), przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
**Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące pregabaliny (preparat *Lyrica*®) w leczeniu bólu u pacjentów onkologicznych**

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
<b>Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [71]</b>	Polska/ styczeń 2009	Ból neuropatyczny	Pozytywna	Efektywność kliniczna pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego podobna do innych leków stosowanych w tym wskazaniu. Pregabalina jest bardziej kosztowna. Lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych pod warunkiem ustalenia limitu cenowego na poziomie gabapentyny.
<b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [80]</b>	Anglia i Walia/ marzec 2010	Pierwszy rzut leczenia bólu neuropatycznego	Pozytywna	-
<b>The Scottish Medicines Consortium (SMC) [85]</b>	Szkocja/ luty 2005	Obwodowy ból neuropatyczny u dorosłych pacjentów	Negatywna	Brak bezpośrednich dowodów wskazujących na przewagę skuteczności preparatu <i>Lyrica</i> ® nad gabapentyną lub innym dostępnym leczeniem (brak przedstawienia porównawczej analizy klinicznej oraz kosztów-efektywności).
	Szkocja/ lipiec 2006	Obwodowy ból neuropatyczny u dorosłych pacjentów	Negatywna	Brak przedstawienia porównawczej analizy klinicznej oraz kosztów-efektywności. Brak bezpośrednich dowodów wskazujących na przewagę skuteczności preparatu <i>Lyrica</i> ® nad innym dostępnym leczeniem. Brak dowodów na skuteczność jako terapii kolejnego rzutu po amitryptylinie, gabapentynie i innym leczeniu III rzutu.
	Szkocja/ lipiec 2007	Ból neuropatyczny pochodzenia ośrodkowego	Negatywna	Brak badań porównujących pregabalinę z innym aktywnym leczeniem. Ograniczenia analizy ekonomicznej (uwzględnienie wyłącznie kosztów pregabaliny, bez uwzględnienia kosztów działań niepożądanych i założenia dotyczące wpływu na jakość życia – nie uwzględnienie chorób współistniejących i wyjściowej liczby punktów w skali oceny bólu).
	Szkocja/ kwiecień 2009	Obwodowy ból neuropatyczny u dorosłych pacjentów (pacjenci nieodpowiadający na inne terapie: trójcyklicznymi antydepresantami i gabapentyną)	Pozytywna (ograniczone finansowanie)	Finansowanie ograniczone do pacjentów, u których ból nie został wystarczająco uśmierzony lub nie tolerują konwencjonalnego I i II rzutu leczenia. Uznana skuteczność leku oparta o wyniki otwartych, niekontrolowanych badań klinicznych oraz zaprezentowaną analizę ekonomiczną.

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
<b>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</b> [84]	Szkocja/ luty 2012	Ból neuropatyczny pochodzenia ośrodkowego i obwodowego u dorosłych pacjentów z napadami częściowymi z lub bez wtórnego uogólnienia oraz leczeniu zespołu lęku uogólnionego – postać roztworu doustnego	Pozytywna	-
	Nowa Zelandia/ kwiecień 2012	Finansowanie w opornym bólu neuropatycznym na zasadach podobnych do finansowania gabapentyny – w II rzucie leczenia, po nieskuteczności TCA	Pozytywna	Ograniczenie finansowania tylko do pacjentów z DPN i PHN jest bezzasadne.
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b> [66]	Francja/ marzec 2005	Ból neuropatyczny pochodzenia obwodowego u dorosłych, napady częściowe z lub bez wtórnego uogólnienia	Pozytywna	Finansowanie ze środków publicznych w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.
	Francja/ maj 2007	Ból neuropatyczny pochodzenia ośrodkowego	Pozytywna	Finansowanie ze środków publicznych w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.

Analiza problemu decyzyjnego pregabaliny (*Lyrica*<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym



Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</b> [75]	Australia/ marzec 2011	Ból neuropatyczny	Negatywna	Ograniczenia analizy koszty-efektywność.
	Australia/ marzec 2012	Oporny ból neuropatyczny niekontrolowany przez inne leki	Pozytywna	Akceptowalne wyniki analizy koszty-efektywność w porównaniu z placebo u pacjentów nieusatysfakcjonowanych z obecnej kontroli bólu. Podobnie finansowana jest gabapentyna.

Należy zaznaczyć, iż w pozytywnej rekomendacji australijskiej wydanej przez PBAC, która została oparta na przeprowadzonych badaniach klinicznych dotyczących substancji pregabalina, uwzględniono w analizie podgrupę pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym.

### **3.1.2.6. Status finansowania ocenianej interwencji w innych państwach**

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o dane udostępnione przez producenta preparatu Lyrica® firmę Pfizer Polska Sp. z o.o. [65] oraz informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [72], National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [80], nowozelandzkiego PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency) [83], australijskiego PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) [81], Szwedzkiego TLV (ang. Dental and Pharmaceutical Benefits Board) [86], Danish Medicines Agency (Dania) [77], College voor zorgverzekeringen - CVZ (Holandia) [76], Medical Product Database (Kela; Finlandia) [67], Open Drug Database (niemiecka część Szwajcarii) [68], Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique (Belgia) [74], włoskiej Agenzia Italiana del Farmac [70], Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania) [78] oraz kanadyjskiej Health Canada [69].

W oparciu o dane odnalezione na ww. stronach internetowych oraz udostępnione przez producenta firmę Pfizer Polska Sp. z o.o. ustalono iż preparat Lyrica® objęty jest refundacją m.in. w następujących krajach: Anglia, Walia, Szwecja, Dania, Finlandia, Szwajcaria, Belgia, Hiszpania i Australia.

### **3.1.3. Interwencja alternatywna**

Zgodnie z Wytycznymi AOTM [1], dotyczącymi oceny technologii medycznych (HTA), 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 tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zatem podejmując decyzję odnośnie wyboru komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Przedmiotem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej preparatu Lyrica® stosowanego w leczeniu bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym.

Pacjenci z bólem neuropatycznym zazwyczaj nie odpowiadają na standardowe leczenie przeciwbólowe. Koanalgetyki w przypadku bólu neuropatycznego pełnią pierwszoplanową rolę. Do takich leków należą leki antydepresyjne oraz przeciwdrgawkowe.

Do tej klasy leków należy również pregabalina dla której potencjalną konkurencją stanowią inne koanalgetyki, czyli produkty z grupy leków przeciwdrgawkowych i antydepresyjnych.

Większość zagranicznych zaleceń, m.in. *European Federation of Neurological Societies*, *Canadian Pain Society*, *ESMO Clinical Recommendations*. rekomenduje 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 o różnej etiologii, także u pacjentów z nowotworami [48, 49]. Zgodnie z *Polskimi Wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu neuropatycznego* standardem jest podawanie pregabaliny, gabapentyny i amitryptyliny w postaci leczenia uzupełniającego w terapii bólu neuropatycznego u pacjentów z nowotworami [50].

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 [42, 50, 51, 53, 55].

W tabeli poniżej zaprezentowano informacje na temat refundacji leków przeciwdrgawkowych oraz przeciwdepresyjnych w Polsce, zalecanych w opublikowanych wytycznych klinicznych i rekomendacjach do stosowania w leczeniu bólu neuropatycznego.

**Tabela 9.**  
**Status refundacyjny leków zalecanych w wytycznych klinicznych i rekomendacjach do stosowania w leczeniu bólu neuropatycznego [60]**

Substancja czynna	Refundacja	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
<b>Gabapentyna</b>	TAK	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady ogniskowe - do 6 roku życia
<b>Karbamazepina</b>	TAK	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe  We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu; <b>Wspomaganie leczenia bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu; Neuralgie inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego, ból neuropatyczny w tym ból fantomowy</b>
<b>Amitryptylina</b>	TAK	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe  We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<b>Neuralgie, ból neuropatyczny</b>

Zgodnie z informacjami zaczerpniętymi z *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.* [60], obecnie w Polsce w leczeniu bólu neuropatycznego refundacją ze środków publicznych objęte są: gabapentyna, amitryptylina oraz karbamazepina.



Jednakże, 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 [51]. Natomiast zgodnie z aktualnymi rekomendacjami karbamazepina zaliczana jest do grupy leków trzeciej linii czyli u pacjentów którzy nie tolerują lub nie odpowiadają w satysfakcjonującym stopniu na leki z pierwszej i drugiej linii do której należy pregabalina.

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.

### 3.1.3.1. Gabapentyna

Gabapentyna należy do grupy leków przeciwdrgawkowych (N 03 A), podgrupa: inne (N 03 AX), kod ATC: N 03 AX 12, czyli do tej samej grupy oraz podgrupy co pregabalina. Preparatami zarejestrowanymi na terenie Polski, których substancją czynną jest gabapentyna są: Gabagamma® Gabapentin Teva®, Gabatem®, Neuran®, Neurontin®, Symleptic® (refundowane) [60] oraz Gabalept®, Gabaneural®, Gabapentin Aurobindo®, Gabapentin Torrex®, Grimodin®, Izumyl® oraz Neuroplex® (zarejestrowane, nierefundowane) [89].

Gabapentyna jest wskazana:

- w leczeniu wspomagającym napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz w monoterapii napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej.
- w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego np. bolesna neuropatia cukrzycowa, czy nerwoból po przebytych póżpąsca u dorosłych [19].

#### 3.1.3.1.1 Dawkowanie [19]

Zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych, których substancją czynną jest gabapentyna zaleca się, aby schemat dawkowania na początku leczenia był zgodny z przedstawionym w tabeli poniżej.

**Tabela 10.**  
**Schemat dawkowania gabapentyny na początku leczenia**

Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3
300 mg raz na dobę	300 mg dwa razy na dobę	300 mg trzy razy na dobę



W czasie kolejnych dni terapii przeciwbólowej w zależności od indywidualnej reakcji i tolerancji pacjenta na lek, dawkę można zwiększać o 300 mg na dobę co 2 do 3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg na dobę. U niektórych pacjentów może być wskazane wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas osiągnięcia dawki 1800 mg na dobę to 1 tydzień, dawki 2400 mg na dobę to 2 tygodnie, a dawki 3600 mg na dobę to 3 tygodnie. Zgodnie z najnowszą praktyką kliniczną, jeśli leczenie gabapentyną musi być przerwane, zaleca się stopniowe odstawianie w czasie minimum 1 tygodnia.

Wiele źródeł literaturowych wskazuje na to, iż maksymalna dawka gabapentyny w bólu neuropatycznym wynosi 1800 mg/dobę [22, 43, 44].

#### **3.1.3.1.2 Przeciwwskazania [19]**

Przeciwwskazaniem do stosowania gabapentyny jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Leku nie należy podawać u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **3.1.3.2. Aktualny stan finansowania terapii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce**

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [88] poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce.

Informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego u pacjentów z nowotworami (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.) [60] przedstawiono poniżej.

**Tabela 11.**  
**Podstawowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych i nierefundowanych technologii opcjonalnych (gabapentyna)**

Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Refundowane preparaty zawierające gabapentynę (Gabapentinum)</b>								
<b>Gabagamma 100</b> , kaps. twarde, 100 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	23,76	29,49	16,55	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	16,14
<b>Gabagamma 300</b> , kaps. twarde, 300 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	70,20	83,12	49,65	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	36,67
<b>Gabagamma 400</b> , kaps. twarde, 400 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	86,40	101,69	66,20	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	38,69
<b>Gabapentin Teva</b> , tabl. powł., 600 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	82,30	99,95	99,30	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	4,21
<b>Gabapentin Teva</b> , tabl. powł., 800 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	113,39	134,30	132,40	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	6,64
<b>Gabapentin Teva</b> , kaps. twarde, 100 mg	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	21,60	27,20	16,55	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	13,85

<b>Gabapentin Teva</b> , kaps. twarde, 400 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	53,62	66,95	66,20	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	3,95
<b>Gabapentin Teva</b> , kaps. twarde, 300 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	39,17	50,22	49,65	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	3,77
<b>Gabatem</b> , kaps. twarde, 100 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	21,60	27,20	16,55	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	13,85
<b>Gabatem</b> , kaps. twarde, 300 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	64,80	77,39	49,65	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	30,94
<b>Gabatem</b> , kaps. twarde, 400 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	83,16	98,26	66,20	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	35,26
<b>Gabatem</b> , kaps. twarde, 600 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	81,00	98,57	98,57	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	3,56
<b>Gabatem</b> , kaps. twarde, 800 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	108,00	128,59	128,59	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	4,74
<b>Neuran 100</b> , kaps. twarde, 100 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	21,38	26,96	16,55	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	13,61

<b>Neuran 300</b> , kaps. twarde, 300 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	39,10	50,16	49,65	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	3,71
<b>Neuran 400</b> , kaps. twarde, 400 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	52,92	66,20	66,20	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	3,20
<b>Neuran 600</b> , kaps. twarde, 600 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	81,00	98,57	98,57	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	3,56
<b>Neuran 800</b> , kaps. twarde, 800 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	113,40	134,31	132,40	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	6,65
<b>Neurontin 100</b> , kaps. twarde, 100 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	42,37	49,21	16,55	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	35,86
<b>Neurontin 300</b> , kaps. twarde, 300 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	89,24	103,29	49,65	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	56,84
<b>Neurontin 400</b> , kaps. twarde, 400 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	119,88	137,18	66,20	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	73,68
<b>Neurontin 600</b> , kaps. twarde, 600 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	147,84	169,42	99,30	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	72,50

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



<b>Neurontin 800</b> , kaps. twarde, 800 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	141,50	164,10	132,40	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	36,44
<b>Symleptic</b> , tabl. powł., 600 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego	90,48	108,62	99,30	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	12,88
<b>Symleptic</b> , tabl. powł., 800 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego	126,24	147,92	132,40	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	20,26
<b>Symleptic</b> , kaps. twarde, 100 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego	26,00	31,87	16,55	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	18,52
<b>Symleptic</b> , kaps. twarde, 300 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego	63,72	76,25	49,65	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	29,80
<b>Symleptic</b> , kaps. twarde, 400 mg	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego	97,84	113,82	66,20	Padaczka oporna na leczenie	<b>Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;</b> Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia	ryczałt	50,82



### 3.1.4. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądanym przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia/profilaktyki: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

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*) [61] oraz zgodnie z wytycznymi *Health Care Guideline: Assessment and Management of Chronic Pain* [40] i *Assessment of Cancer-Related Neuropathy and Neuropathic Pain* [62] efektywność leczenia analgetycznego u pacjentów z bólem neuropatycznym należy monitorować przy użyciu skal oceny bólu, m.in. VAS, NRS oraz narzędzi wielowymiarowej oceny bólu uwzględniające różne komponenty bólu neuropatycznego. Jeśli u pacjentów, u których zaobserwowano obniżenie punktacji nasilenia bólu ocenianego za pomocą wyżej wymienionych pierwszorzędowych punktów końcowych o 30-50% wynik taki należy interpretować jako wystąpienie odpowiedzi na leczenie. Drugorzędowymi punktami końcowymi w leczeniu pacjentów z bólem neuropatycznym jest ocena wystąpienia, m.in. zaburzeń czucia, allodynii lub hiperalgezji, zmiany bodźca wywołującego ból, zmiany nastroju, zaburzenia snu, całościowa ocena stanu pacjenta, zmiany w funkcjonalności społecznej oraz jakości życia pacjenta [61].

W praktyce klinicznej do oceny skuteczności leczenia przeciwbólowego wykorzystuje się także:

- Skalę słowną (VRS);
- Kartę Oceny Bólu Memorial (MPAC);
- Krótki Inwentarz Bólu [1, 4, 27, 28, 32, 33, 40, 62].

Autorzy niniejszego opracowania zdecydowali się na ocenę takich punktów końcowych jak:

- Ocena satysfakcji z leczenia w oparciu o 5-cio stopniową skalę VRS;
- Poziom nasilenia bólu: wg skali wzrokowo-analogowej VAS;
- Skala ECOG (*skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group*);



- działania niepożądane;
- rezygnacje z badania.

Związek uwzględnionych w niniejszej analizie surogatów (skale oceny natężenia bólu) pomiędzy twardymi punktami końcowymi został potwierdzony w sposób jednoznaczny. Wyniki wielu badań klinicznych dostarczają dowodów na to, iż wystąpienie bólu neuropatycznego ma negatywny wpływ na jakość życia pacjenta. Większe natężenie zaobserwowanego bólu, rozpoznanego i monitorowanego przy użyciu narzędzi do jego oceny, prowadzi do większego obniżenia jakości życia [63, 64].

Decyzję o uznaniu wyżej wymienionych parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o opinię ekspertów medycznych, odnalezione doniesienia literaturowe oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

### **3.1.5. Typ badania**

Do analizy włączono badanie randomizowane z grupą kontrolną.

## 4. ZAŁĄCZNIK 1

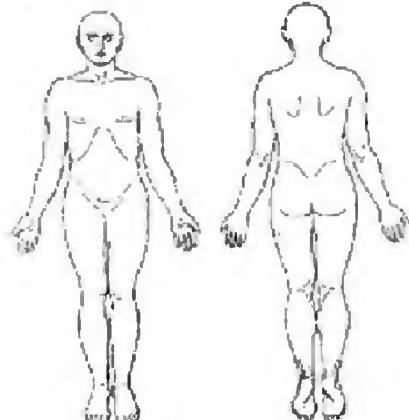
### 4.1. Podsumowanie

Tabela 12.  
Podsumowanie - schemat PICOS


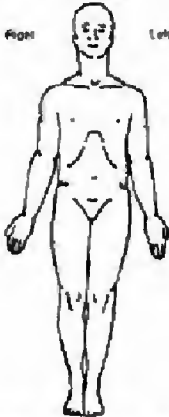
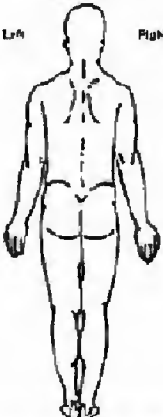
<b>Populacja</b>	Pacjenci powyżej 18. roku życia z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym
<b>Interwencje</b>	Pregabalina (Lyrica®)
<b>Komparatory</b>	Gabapentyna
<b>Efekty zdrowotne</b>	<b>Skuteczność</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Poziom nasilenia bólu: wg skali wzrokowo-analogowej VAS;</li><li>▪ Zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę;</li><li>▪ Ból przeszywający, palący;</li><li>▪ Upośledzenie czucia, allodynia;</li><li>▪ Skala ECOG (skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group)</li></ul> <b>Bezpieczeństwo</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Działania niepożądane;</li><li>▪ Rezygnacje z badania</li></ul>
<b>Typ badania</b>	Badanie randomizowane z grupą kontrolną


## 5. ZAŁĄCZNIK 2

### Karta Oceny Bólu Memorial

Strona wypełniana przez pacjenta		
Inicjały:	Data wypełnienia:	
Skala natężenia bólu		
----- -----		
<i>najslabszy możliwy ból</i>	<i>najsilniejszy możliwy ból</i>	
Skala słowna natężenia bólu (proszę zakreślić jeden, wybrany przymiotnik)		
<i>umiarkowany</i>	<i>zauważalny</i>	<i>silny</i>
<i>łagodny</i>	<i>brak bólu</i>	<i>rozdzierający</i>
<i>bardzo silny</i>		<i>słaby</i>
Skala ulgi w bólu		
----- -----		
<i>brak ulgi w bólu</i>	<i>całkowita ulga w bólu</i>	
Skala nastroju		
----- -----		
<i>najgorszy nastrój</i>	<i>najlepszy nastrój</i>	
Strona wypełniana przez lekarza lub pielęgniarkę		
Rodzaj bólu (proszę zakreślić)		
<b>Receptorowy:</b>	<b>Neuropatyczny:</b>	
- trzewny	- ośrodkowy	
- somatyczny kostny	- obwodowy	
- somatyczny z tkanek miękkich i skóra	- podtrzymywany współcześnie	
- wzmożone ciśnienie śródczaszkowe		
- bolesny kurcz mięśni poprzecznie prążkowanych		
<b>Mieszany: receptorowy i neuropatyczny</b>		
Występowanie bólu przebijającego (proszę zakreślić):		
- tak	- nie	
Strona wypełniana przez lekarza lub pielęgniarkę		
Proszę zaznaczyć miejsce występowania bólu		
		

**Krótki Inwentarz Bólu**

 1903	Date: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> (month) (day) (year)	Study Name: _____ Protocol #: _____ Pt: _____ Revision: 07/01/05
Subject's Initials: _____ Study Subject #: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
PLEASE USE BLACK INK PEN		
<b>Brief Pain Inventory (Short Form)</b>		
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?		
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
2. On the diagram, shade in the areas where you feel pain. Put an X on the area that hurts the most.		
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p><u>Front</u></p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p><u>Back</u></p>  </div> </div>		
3. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its <b>worst</b> in the last 24 hours.		
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 No Pain <span style="float: right;">Pain As Bad As You Can Imagine</span>		
4. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its <b>least</b> in the last 24 hours.		
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 No Pain <span style="float: right;">Pain As Bad As You Can Imagine</span>		
5. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain on the <b>average</b> .		
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 No Pain <span style="float: right;">Pain As Bad As You Can Imagine</span>		
6. Please rate your pain by marking the box beside the number that tells how much pain you have <b>right now</b> .		
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 No Pain <span style="float: right;">Pain As Bad As You Can Imagine</span>		

 1803	Date: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> (month) (day) (year)	Study Name: _____ Protocol #: _____ PI: _____ Revision: 07/01/05				
Subject's Initials : _____ Study Subject #: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>						
PLEASE USE BLACK INK PEN						
<b>7. What treatments or medications are you receiving for your pain?</b>						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; height: 20px;"></td> <td style="width: 50%; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; height: 20px;"></td> <td style="width: 50%; height: 20px;"></td> </tr> </table>						
<b>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.</b>						
0%   10%   20%   30%   40%   50%   60%   70%   80%   90%   100% <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>						
No Relief <span style="float: right;">Complete Relief</span>						
<b>9. Mark the box beside the number that describes how, during the past 24 hours, pain has interfered with your:</b>						
<b>A. General Activity</b>						
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Does Not Interfere <span style="float: right;">Completely Interferes</span>						
<b>B. Mood</b>						
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Does Not Interfere <span style="float: right;">Completely Interferes</span>						
<b>C. Walking ability</b>						
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Does Not Interfere <span style="float: right;">Completely Interferes</span>						
<b>D. Normal Work (includes both work outside the home and housework)</b>						
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Does Not Interfere <span style="float: right;">Completely Interferes</span>						
<b>E. Relations with other people</b>						
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Does Not Interfere <span style="float: right;">Completely Interferes</span>						
<b>F. Sleep</b>						
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Does Not Interfere <span style="float: right;">Completely Interferes</span>						
<b>G. Enjoyment of life</b>						
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 Does Not Interfere <span style="float: right;">Completely Interferes</span>						



## 6. SPIS TABEL

Tabela 1. Standardy leczenia bólu neuropatycznego u pacjentów z nowotworami opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej .....	21
Tabela 2. Leki uzupełniające w leczeniu przeciwbólowym – koanalgetyki.....	22
Tabela 3. Czynniki wpływające na pogorszenie skuteczności i tolerancji leczenia przeciwbólowego [48] .....	25
Tabela 4. Metody leczenia przeciwbólowego u pacjentów z nowotworami, u których zdiagnozowano ból neuropatyczny dostępne w poradniach leczenia bólu.....	26
Tabela 5. Dostosowanie dawki pregabaliny w zależności od czynności nerek.....	28
Tabela 6. Podstawowe informacje rejestracyjne – preparat Lyrica® .....	29
Tabela 7. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące pregabaliny (preparat Lyrica®) w leczeniu bólu u pacjentów onkologicznych .....	31
Tabela 8. Status refundacyjny leków zalecanych w wytycznych klinicznych i rekomendacjach do stosowania w leczeniu bólu neuropatycznego [50] .....	35
Tabela 9. Schemat dawkowania gabapentyny na początku leczenia .....	36
Tabela 10. Podstawowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych i nier refundowanych technologii opcjonalnych (gabapentyna) .....	38
Tabela 11. Podsumowanie - schemat PICOS .....	44

## 7. PIŚMIENNICTWO

1. Dobrogowski J, Krajnik M, Jassem J, Wordliczek J, Stanowisko dotyczące postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory, *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, 2: 55–68
2. Krzemieniecki K, Problematyka leczenia bólu nowotworowego w praktyce onkologa klinicznego, *Współczesna onkologia* 2005, vol. 9, 1 (30-33)
3. Definicja i epidemiologia bólu nowotworowego. Zasady leczenia bólu nowotworowego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), Grupy Ekspertów Europejskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej (EAPC) i polskich standardów
4. Krzakowski M red., *Onkologia Kliniczna, BORGIS*, Wydawnictwo Medyczne, tom I, Wyd. II rozszerzone, Warszawa 2006
5. Łukaszewska A, Jarosz J, Hilgier M, Standardy leczenia bólów nowotworowych, *Nowa Medycyna* 5/2002,
6. Hilgier M, Jarosz J, Leczenie bólu u chorych na nowotwór - standardy i wytyczne, *Terapia*, nr 11 (186), listopad 2006; 35-41
7. Dobrogowski J, Zajączkowska R, Patofizjologia i klasyfikacja bólu. *Via Medica, Polski Przegląd Neurologiczny* 2011, tom 7, 1, 20–30
8. Suchorzewski M, Wujtewicz M, Opioidy w leczeniu bólu neuropatycznego. *Via Medica, Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2007, 1, 2, 49-53
9. Gustorff B, Dorner T. Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: a prospective representative survey. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008; 52: 132–136
10. Toth C, Lander J, Wiebe S. *The prevalence and impact of chronic pain with neuropathic pain symptoms in the general population.* *Pain Med.* 2009;10:918–29
11. Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ. *Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population.* *Pain.* 2008;137:681–8
12. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N. *Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population.* *Pain.* 2008;136:380–7
13. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. *The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey.* *J Pain.* 2006;7:281–9
14. Yawn BP, Wollan PC, Weingarten TN. The prevalence of neuropathic pain: clinical evaluation compared with screening tools in a community population. *Pain Med.* 2009;10:586–93
15. Pérez C, Saldaña MT. *Prevalence and Characterization of Neuropathic Pain in a Primary-Care Setting in Spain: A Cross-Sectional, Multicentre, Observational Study.* *Clin Drug Invest* 2009; 29 (7): 441-450
16. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów. Centrum Onkologii-Instytut w Warszawie. Strona internetowa: <http://www.onkologia.org.pl/>
17. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lyrica®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>

19. Charakterystyki Produktów Leczniczych: Gabagamma® Gabapentin Teva®, Gabatem®, Neuran®, Neurontin®, Symleptic®
20. Bączyk E, Łuczak J, Kotlińska-Lemieszek A, Patomechanizm i leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego, *Nowa Medycyna* 8/1999.
21. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A, Ból neuropatyczny u pacjentów objętych opieką paliatywną, *Medycyna Paliatywna* 2010; 2: 57-66.
22. Oxenham D, Opieka paliatywna i leczenie bólu
23. Garcia de Paredes ML, del Moral Gonzalez F, P. Martinez del Prado et al, First evidence of oncologic neuropathic pain prevalence after screening 8615 cancer patients. Results of the On study, *Ann Oncol.* 2011 Apr;22(4):924-30
24. Argyra E, Neuropathic pain and cancer survivors, prevalence and assessment, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece
25. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, et al, Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review, *PAIN*, 153 (2012) 359–365
26. Bhatnagar S, Mishra S, Roshni S, Gogia V, Khanna S, Neuropathic Pain in Cancer Patients—Prevalence and Management In a Tertiary Care Anesthesia-Run Referral Clinic Based in Urban India *Journal of Palliative Medicine.* July 2010, 13(7): 819-824
27. Jarosz J, Hilgier M, Kaczmarek Z, de Wlادن-Gałuszeko K, Leczenie bólów nowotworowych
28. Szczeklik A. red., *Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna* 2011.
29. International Association Study of Pain <http://www.iasp-pain.org//AM/Template.cfm?Section=Home>
30. Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwitz M, *The Merck manual – Podręcznik diagnostyki i terapii*, wydanie 3. Polskimi Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008
31. Brzeziński K, Obwodowa neuropatia wywołana chemioterapią. Część II. Zapobieganie, *Współczesna Onkologia* 2012; 16 (3): 262–265
32. Leppert W, Forycka M, Ocena bólu i jakości życia u chorych na nowotwory, *Gastroenterologia Polska* 2011, 18 (3): 127-131
33. Leppert W, Majkovicz M, Adaptacja Karty Oceny Bólu *Memorial (Memorial Pain Assessment Card)* do warunków polskich: propozycja standardowego narzędzia służącego do oceny bólu i monitorowania leczenia bólu u chorych na nowotwory – doniesienie wstępne, *Medycyna Paliatywna* 2011; 4: 207–213
34. Hilgier M, Leczenie bólu w chorobie nowotworowej, *Przew Lek* 2006; 4: 36-49
35. <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>
36. Al-Qadi L., Pernak de Gast J., Jarosz J., „Metody zabiegowe” i metody inwazyjne” w leczeniu bólu nowotworowego, *Onkol. Pol.* 2008, 11, 4: 145-148
37. Chen Phonn Ping et al., Recommendations on the Management of Neuropathic Cancer Pain, *Medical Progress* August 2006, vol. 33, no. 8, 371-378
38. Drugs for pain, Treatment Guidelines from the Medical Letter, Vol. 5 (Issue 56), April 2007
39. Jarosz J, Standardy w postępowaniu w bólu przewlekłym, *Przewodnik Lekarza - za dokumentem Polskiej Unii Onkologii z 2007 roku „Leczenie bólów nowotworowych – zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*

40. 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](http://www.icsi.org/pain_chronic_assessment_and_management_of_14399/pain_chronic_assessment_and_management_of_guideline_.html)
41. Jost L, Roila F, Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations, *Annals of Oncology* 20 (Suppl 4): 170-173, 2009)
42. Dworkin RH, Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update, *MayoClin Proc*, 2010; 85 (3) (suppl): S3-S14
43. Jackson K, Prescribing and Medicines Commissioning NHS, Guideline for managing neuropathic pain in primary care, NHS Brington & Hove
44. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Les douleurs neuropathiques chroniques: diagnostics, evaluation et traitement en medecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique Clinique de la Societe francaise d'etude et de traitement de la douleur, *Douleurs Evaluation – Diagnostic – Traitement* (2010) 11, 3-21
45. McDonald AA, Portenoy RK, How to use antidepressants and anticonvulsants as adjuvant analgesics In the treatment of neuropathic cancer pain, *J Support Oncol* 2006; 4:43-52
46. International Association for the Study Pain, Pharmacological Management of Cancer Pain, November 2010, Vol. XVIII, Issue 9
47. Multidisciplinary Panel on Neuropathic Pain, Handbook of Neuropathic Pain Management Guidelines, 2nd Edition, 2011 UBM Medica
48. 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
49. 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
50. Stępień A, Domżał TM, Nowe wytyczne dotyczące leczenia bólu neuropatycznego, *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2010; 44, 5: 437-442
51. Opinie ekspertów medycznych zebrane na podstawie badania ankietowego.
52. NICE 2010, Neuropathic pain - The pharmacological management of neuropathic pain in adults In non-specialist settings
53. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A, Ból neuropatyczny u pacjentów objętych opieką paliatywną, *Medycyna Paliatywna* 2010: 2: 57-66
54. Kamiński M, Rucińska M, Pregabalina – nowy lek w terapii bólu neuropatycznego, *Ból* 2006, tom 7, nr 3
55. Wordliczek J, Zajączkowska R, Postępy w farmakoterapii bólu neuropatycznego, *Przewodnik Lekarza* 1/2012
56. Berland DW, Rodgers PE, Managing Chronic Non-Terminal Pain In Adults Including Prescribing Controlled Substances, University of Michigan Health System
57. Wordliczek J, Zajączkowska R, Dobrogowski J, Farmakologiczne leczenie bólu neuropatycznego, *Polski Przegląd Neurologiczny* 2011; 7 (1): 39–48

58. Kotlińska-Lemieszek A, Gorzelińska L, Deskur-Śmielecka E, Bączyk E, Piotrowska W, Bezpieczna i skuteczna opioidoterapia u pacjentów z chorobą nowotworową - stan wiedzy w 2011 roku, *Gastroenterologia Polska* 2011, 18 (3): 120-126
59. Phoon Ping Chen et al. Recommendations on the management of neuropathic cancer pain, *Neuropathic pain*, June 2011, issue 21
60. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r - Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r., <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=31339>
61. 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
62. Cleeland ChS, Farrar JT, Hausheer H, Assessment of Cancer-Related Neuropathy and Neuropathic Pain, *The Oncologist* 2010;15(suppl 2):13-18
63. Boström B, Sandh M, Lundberg D, Fridlund B, A comparison of pain and health-related quality of life between two groups of cancer patients with differing average levels of pain, *Journal of Clinical Nursing* 2003; 12: 726-735
64. Manca A, Eldabe S, Buchser E, Kumar K, Taylor RS, Relationship between Health-Related Quality of Life, Pain, and Functional Disability in Neuropathic Pain Patients with Failed Back Surgery Syndrome, *Value in Health* Vol 13, Number 1, 2010.
65. Dane odnośnie rekomendacji refundacyjnych preparatu Lyrica® udostępnione przez producenta firmę *Pfeizer*.
66. <http://www.has-sante.fr>
67. [http://asiointi.kela.fi/laakekys\\_app/LaakekysApplication?kieli=en](http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en)
68. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
69. [http://recherche-search.gc.ca/s\\_r?s5t34d=health&t3mpl1t34d=1&l7c1l3=eng&S\\_08D4T.1ct57n=form](http://recherche-search.gc.ca/s_r?s5t34d=health&t3mpl1t34d=1&l7c1l3=eng&S_08D4T.1ct57n=form)
70. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
71. <http://www.aotm.gov.pl>
72. <http://www.bil.aptek.pl>
73. <http://www.cadth.ca>
74. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
75. <http://www.health.gov.au>
76. <http://www.medicijnkosten.nl/>
77. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
78. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
79. <http://www.nelm.nhs.uk/en>
80. <http://www.nice.org.uk>
81. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>



82. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07pdf/acs33-01.pdf>
83. <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule>
84. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
85. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>.
86. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
87. Informator o lekach Ministerstwa Zdrowia <http://www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start>
88. 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.
89. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na podstawie pozwoleń wydanych przez Radę Unii Europejskiej lub Komisję Europejską – Załączniki do Obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.