



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

**Wniosek o objęcie refundacją leku Lyrica
(pregabalina) we wskazaniu: leczenie dorosłych
pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym
procesem nowotworowym**

Analiza weryfikacyjna

Data ukończenia: 11 lipiec 2013

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

ECOG – skala oceniająca sprawność pacjenta (ang. *Eastern Co-operative Oncology Group*)

ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. *European Society for Medical Oncology*)

GSS – skala oceniająca satysfakcję z leczenia (ang. *global satisfaction score*)

GBP – gabapentyna

PGB – pregabalina

VAS – skala wzrokowo-analogowej (ang. *Visual Analogue Scale*)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Pfizer Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B, 02-676 Warszawa, Polska

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B, 02-676 Warszawa, Polska, o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B, 02-676 Warszawa, Polska

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust 1 oraz art. 23 ust 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	11
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	11
2.5.2. Status rejestracyjny	11
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3. Ocena analizy klinicznej	12
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	12
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	12
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	53
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	53
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	54
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	54
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	54
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	54
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	55
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	57
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	57
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	59
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	61
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	61
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	61
4. Ocena analizy ekonomicznej	62
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	62
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	62
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	68
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	69
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	70
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	70
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	71
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	72
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	77
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	77
5. Ocena analizy wpływu na budżet	77
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	82
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	84
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	89
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	89
6. Wyniki oceny wpływu na budżet	90
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	90
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	90
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	91
9.1. Rekomendacje kliniczne	91
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	92
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	94
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	95
11. Opinie ekspertów.....	95
12. Kluczowe informacje i wnioski	97
13. Źródła.....	100
14. Załączniki	101

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLR-460-18643-2/KWA/13
21.05.2013 r.

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

29.07.2013 r.

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

Lyrice (pregabalina), kapsułki twarde, 75 mg, 14 kapsułek (1 blister po 14 kapsułek), kod EAN 5909990009282,

Lyrice (pregabalina), kapsułki twarde, 75 mg, 56 kapsułek (4 blistry po 14 kapsułek), kod EAN 5909990009299,

Lyrice (pregabalina), kapsułki twarde, 150 mg, 14 kapsułek (1 blister po 14 kapsułek), kod EAN 5909990009350,

Lyrice (pregabalina), kapsułki twarde, 150 mg, 56 kapsułek (4 blistry po 14 kapsułek), kod EAN 5909990009367

Wnioskowane wskazanie:

leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Lyrice (pregabalina), kapsułki twarde, 75 mg, 14 kapsułek (1 blister po 14 kapsułek) –

Lyrice (pregabalina), kapsułki twarde, 75 mg, 56 kapsułek (4 blistry po 14 kapsułek) –

Lyrice (pregabalina), kapsułki twarde, 150 mg, 14 kapsułek (1 blister po 14 kapsułek) –

Lyrice (pregabalina), kapsułki twarde, 150 mg, 56 kapsułek (4 blistry po 14 kapsułek) –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- x analiza kliniczna
 - x analiza ekonomiczna
 - x analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - [redacted]
 - x inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Ul. Postępu 17B

02-676 Warszawa

Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Pfizer Limited

Ramsgate Road,

Sandwich, Kent

CT 13 9NJ

Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

-

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych (komparatora):

ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA – Gabaneural

AUROBINDO PHARMA (MALTA)LIMITED, MALTA - Gabapentin Aurobindo

DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA - Gabapentin Teva

EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY – Grimodin

JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES, WIELKA BRYTANIA – Izumyl

PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA - Neurontin 100, Neurontin 300, Neurontin 400

PFIZER POLSKA SP. Z O.O., POLSKA - Neurontin 600, Neurontin 800

PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA – Gabalept

RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA - Neuran 100, Neuran 300, Neuran 400, Neuran 600, Neuran 800

SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA – Symleptic¹

TABUK POLAND SP. Z O.O., POLSKA – Neuroplex

TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA Sp. z o.o. - Gabapentin Teva

TEVA KUTNO S.A., POLSKA – Gabalept

TEMAPHARM SP. Z O.O., POLSKA – Gabatem

WORWAG PHARMA GMBH & CO.KG, NIEMCY - Gabagamma 100, Gabagamma 300, Gabagamma 400, Gabagamma 600, Gabagamma 800

¹ Symleptic 400 15190 kod EAN: 5909990685660 - stałe wstrzymanie obrotu z dn. 01-08-2013 na podstawie pisma Pani Joanny Kmiecik-Grudzień, Dyrektora Departamentu Rejestracji i Importu Równoległego Produktów Leczniczych URPL z dnia 16.04.2013 r. znak: UR.DEL.LRM.070.111.2013.PM.1

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 21 maja 2013 r. znak MZ-PLR-460-18643-2/KWA/13 dotyczy przygotowania na zasadzie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Lyrica (pregabalina), kapsułki twarde, 75 mg, 14 kapsułek (1 blister po 14 kapsułek), kod EAN 5909990009282, Lyrica (pregabalina), kapsułki twarde, 75 mg, 56 kapsułek (4 blistry po 14 kapsułek), kod EAN 5909990009299, Lyrica (pregabalina), kapsułki twarde, 150 mg, 14 kapsułek (1 blister po 14 kapsułek), kod EAN 5909990009350, Lyrica (pregabalina), kapsułki twarde, 150 mg, 56 kapsułek (4 blistry po 14 kapsułek); kod EAN 5909990009367 we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

1. [REDACTED]: Analiza problemu decyzyjnego pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym
2. [REDACTED]: Analiza efektywności klinicznej pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym
3. [REDACTED]: Analiza ekonomiczna preparatu Lyrica® (pregabalina) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym
4. [REDACTED] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Lyrica® (pregabalina) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym
5. [REDACTED]

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu 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 (Dz.U. 2012 nr. 0 poz. 388). Dnia 07.06.2013 r. pismem znak: AOTM-DS.-4350-3(12)/DN/2013 poinformowano Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem ww. rozporządzenia. Dnia 10.06.2013 r. Agencja otrzymała informacje o przekazaniu przez Ministra Zdrowia pismem znak: MZ-PLR-460-18855-4/KB/13 podmiotowi odpowiedzialnemu informacji o konieczności uzupełnienia analiz. Dnia 25.06.2013 r. Agencja otrzymała z Ministerstwa Zdrowia pismo znak: MZ-PLR-460-18645-2/KWA/13 z uzupełnieniem analiz wnioskodawcy.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Konsultacyjnej 07/2007 z dnia 20.12.2007 odnośnie finansowania ze środków publicznych stosowania pregabaliny (Lyrica) w leczeniu padaczki lekoopornej	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna NIE REKOMENDUJE finansowania ze środków publicznych leczenia pregabalina padaczki lekoopornej <u>Uzasadnienie:</u> Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez wnioskodawcę jest mało wiarygodna. Niepełny przegląd dostępnych dowodów klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w padaczce uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków. Dostarczona analiza ekonomiczna również ma istotne wady czyniące ją mało wiarygodną. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych umożliwiających wyciągnięcie wiarygodnych wniosków na temat kosztów efektywności stosowania pregabaliny w padaczce	
Stanowisko Rady Konsultacyjnej 08/2007 z dnia 20.12.2007 odnośnie finansowania ze środków publicznych stosowania pregabaliny (Lyrica) w celu uśmierzenia bólu neuropatycznego	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna NIE REKOMENDUJE finansowania ze środków publicznych leczenia pregabalina (Lyrica) bólu będącego konsekwencją neuropatii cukrzycowej lub popółpaścowej <u>Uzasadnienie:</u> Analiza efektywności klinicznej dostarczona przez wnioskodawcę jest mało wiarygodna. Niekompletna analiza dowodów klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pregabaliny w bólu neuropatycznym Przedstawiona analiza ekonomiczna również ma nieakceptowalny poziom wiarygodności, ma istotne wady czyniące ją mało wiarygodną. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych umożliwiających wyciągnięcie wiarygodnych wniosków na temat kosztów efektywności stosowania pregabaliny w bólu neuropatycznym	
Stanowisko nr 6/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r. w sprawie finansowania pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu bólu neuropatycznego	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu bólu neuropatycznego, pod warunkiem ustalenia limitu na poziomie limitu cenowego dla gabapentyny <u>Uzasadnienie:</u> W leczeniu bólu neuropatycznego pregabalina ma efektywność kliniczną podobną do innych leków stosowanych w tym wskazaniu. Jest natomiast bardziej kosztowna	

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologie alternatywne nie były przedmiotem oceny RP oraz Prezesa AOTM

2.4. Problem zdrowotny

Definicja

Ból neuropatyczny związany jest 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 oraz w przebiegu chorób towarzyszących.²

Epidemiologia

Częstość występowania bólu neuropatycznego ocenia się na ok. 1% populacji (więcej u osób starszych), a ok. 7–8% populacji w Europie.³

Obraz kliniczny

Ból neuropatyczny jest opisywany przez chorych jako palący, piekący, strzelający, rwący itp. Ma często charakter stały i nie nasila się pod wpływem ruchu, mogą występować napadowe, samoistne nasilenia bólu

² Szczekliki A., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011, Postępowanie w wybranych objawach chorobowych, Medycyna Praktyczna 2011

³ Stępień A, Domżał T, Nowe wytyczne dotyczące leczenia bólu neuropatycznego <http://www.termedia.pl/Artykul-Redakcyjny-Nowe-wytyczne-dotyczace-leczenia-bolu-neuropatycznego,15,15581,1,0.html>

w spoczynku. W postaciach zaawansowanych, bólowi współczulnemu towarzyszą zaburzenia troficzne w obrębie skóry, tkanki podskórnej, mięśni i kości.⁴

W nowotworowym bólu neuropatycznym „mieszanym” wynikającym z naciekania guza na nerw i otaczające różne struktury tkankowe, współistnieje ból nocycyptywny (np. naciekanie splotu trzewnego, naciekanie ściany klatki piersiowej, zespół ucisku rdzenia kręgowego). Może być samoistny lub wzbudzany przez bodźce zewnętrzne z towarzyszącymi parastezjami i zaburzeniami czucia.⁵

Leczenie

Światowym standardem leczenia bólu nowotworowego jest regularne podawanie „silniejszych” leków, kiedy „słabsze” przestają być skuteczne oraz kojarzenie różnych leków przeciwbólowych według schematu Światowej Organizacji Zdrowia – WHO 1986.

W leczeniu bólu neuropatycznego stosuje się leki przeciwdepresyjne z grupy trój cyklicznych leków przeciwdepresyjnych, np. amitryptylina lub doksepina 10-75 mg/dobę, albo wenlafaksynę 75 mg/ dobę z grupy inhibitorów selektywnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny. Stosuje się również leki przeciwdrgawkowe: karbamazepinę 100-400 mg/ dobę w dawkach podzielonych 2 razy na dobę, gabapentynę 100-1200 mg/dobę w dawkach podzielonych 3 razy dziennie albo pregabalinę 150-600 mg/ dobę w dawkach podzielonych 3 razy dziennie. W przypadku bólu związanego z przeczulicą skóry skuteczne mogą być miejscowo stosowane leki, takie jak lidokaina w plastrach lub kapasaicyna w kremie. W przypadkach nieskuteczności leczenia chorzy powinni być kierowani do wyspecjalizowanych ośrodków leczenia bólu (poradni przeciwbólowych lub ośrodków opieki paliatywnej).⁶

Rokowania

U ponad 80% pacjentów ból związany z chorobą nowotworową może być skutecznie uśmierzany i leczony za pomocą metod farmakologicznych.⁷

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Lyrica, kapsułki twarde, 75 mg, 14 kapsulek (1 blister po 14 kapsulek), kod EAN 5909990009282, Lyrica, kapsułki twarde, 75 mg, 56 kapsulek (4 blister po 14 kapsulek), kod EAN 5909990009299, Lyrica, kapsułki twarde, 150 mg, 14 kapsulek (1 blister po 14 kapsulek), kod EAN 5909990009350, Lyrica, kapsułki twarde, 150 mg, 56 kapsulek (4 blister po 14 kapsulek), kod EAN 5909990009367
Substancja czynna	pregabalina
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX16. Aktywna substancja pregabalina to pochodna kwasu gamma-aminomasłowego (GABA)(kwas(S)-3-(aminometylo)-5-metyloheksanowy). Pregabalina wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko $\alpha 2\text{-}\delta$) otwieranego poprzez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym. Jest szybko wchłaniana po podaniu na czczo i osiąga maksymalne stężenia w osoczu w ciągu 1 godziny po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 lipiec 2004

⁴ Szczeklik A. Dz. Cyt.

⁵ Krzemieniecki K, Leczenie wspomagające w onkologii, Termedia 2008

⁶ Tamże

⁷ Tamże

pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 lipiec 2009
Wnioskowane wskazanie	Produkt Lyrica jest wskazany w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u osób dorosłych.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Dawka wynosi od 150 mg do 600 mg na dobę, podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych Leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę, podawanej w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, po 3 - 7 dniach dawkę można zwiększyć do 300 mg na dobę, a następnie w zależności od potrzeby, po kolejnych 7 dniach do maksymalnej dawki 600 mg na dobę.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<ul style="list-style-type: none"> wskazany w leczeniu skojarzonym napadów częściowych u dorosłych, które są lub nie są wtórnie uogólnione. wskazany w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych (Generalised Anxiety Disorder – GAD) u osób dorosłych.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> •kapsułki twarde, 75 mg, 14 kapsulek (1 blister po 14 kapsulek) – [redacted] PLN •kapsułki twarde, 75 mg, 56 kapsulek (4 blistry po 14 kapsulek) – [redacted] PLN •kapsułki twarde, 150 mg, 14 kapsulek (1 blister po 14 kapsulek) – [redacted] PLN •kapsułki twarde, 150 mg, 56 kapsulek (4 blistry po 14 kapsulek) – [redacted] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[redacted]	[redacted]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Kraj / region	Organizacja, rok	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
USA	AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), 2008	Kontrola bólu u pacjentów z chorobą nowotworową	<p>Zasady leczenia bólu: Program WHO dot. ulgi w bólu nowotworowym: D – rekomenduje się stosowanie leczenia bólu zgodnie z zasadami zawartymi w programie WHO dotyczącym ulgi w bólu nowotworowym</p> <p>Zastosowanie drabiny analgetycznej WHO: B - Leczenie pacjenta powinno się zacząć od stopnia drabiny analgetycznej WHO odpowiadającego ciężkości bólu D – analgetyk w bólu przewlekłym powinien być przepisywany regularnie, a nie tylko na prośbę pacjenta D – w przypadku bóli przebijających rekomenduje się odpowiednie leczenie przeciwbólowe</p> <p>Leczenie lekami nieopiodowymi: Paracetamol i inne NLPZ: A – Pacjenci wszystkich poziomów drabiny analgetycznej WHO powinni być leczeni paracetamolem i/lub NLPZ jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań A – pacjenci zażywający NLPZ, z wysokim ryzykiem komplikacji gastrologicznych powinni przyjmować 800 mg/dzień mizoprostolu, standardową dawkę inhibitora pompy protonowej albo podwójną dawkę antagonisty receptora 2-histaminowego (profilaktyka farmakologiczna)</p> <p>Bisfosfoniany: B – opcja terapeutyczna dla pacjentów z przerzutami do kości</p> <p>Leki przeciwdepresyjne i przeciwdrgawkowe A – rekomenduje się trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina czy imipramina) lub leki przeciwdrgawkowe (np. gabapentyna, karbamazepina lub fenytoina) z ścisłym monitorowaniem efektów ubocznych</p> <p>Leczenie lekami opiodowymi: Wybór opiodów: <i>Ból łagodny do średniego (2 poziom drabiny WHO)</i> D – w bólu łagodnym do średniego, (wynik 3-6 na skali VAS a bo skali numerycznej) powinny być podane słabe opioidy jak <i>kodeina</i> w kombinacji z nie opiodowym analgetykiem <i>Ból średni do silnego (3 poziom drabiny WHO):</i> D – zalecana jest doustnie morfina jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu silnego bólu u pacjentów z nowotworami D – zalecana jest heroina jako podskórna terapia pierwszego rzutu w leczeniu silnego bólu u pacjentów z nowotworami <i>Ból przebijający</i> D – pacjenci odczuwający średni lub silny przebijający ból powinni otrzymać przełamujący analgetyk D – W przypadku ciągłego przyjmowania morfiny, w terapii bólu przebijającego zaleca się aby dawka wynosiła jedną szóstą dawki morfiny podawanej ciągle i była odpowiednio zwiększana gdy zwiększana jest dawka morfiny podawanej ciągle</p> <p><i>Pacjenci z niewydolnością nerek</i> C – w sytuacji gdy funkcja nerek jest zmniejszona wszystkie opioidy powinny być używane z ostrożnością i w zredukowanej dawce i/lub częstotliwości</p> <p><i>Oceny rekomendacji (oceny rekomendacji odnoszą się do siły dowodu na jakim oparta jest rekomendacja. Nie odzwierciedla to klinicznej ważności rekomendacji)</i> A: <i>Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny, albo randomizowane badanie kontrolne ocenione na 1++ i</i></p>

			<p>bezpośrednio dające się zastosować w populacji docelowej; albo dowód składa się z głównie z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio dających się zastosować w docelowej populacji i pokazujące ogólną stabilność wyników. B: dowód składa się głównie z badań ocenionych na 2++, bezpośrednio dających się zastosować w populacji docelowej i pokazujących ogólną stabilność wyników; albo wyekstrapolowany dowód z badań ocenionych na 1++ albo 1+ C: dowód składa się z badań ocenionych na 2+, bezpośrednio dających się zastosować w populacji docelowej i pokazujących ogólną stałość wyników; albo wyekstrapolowany dowód z badań ocenionych na 2++ D: dowód poziomu 3 lub 4; albo wyekstrapolowany dowód z badań ocenionych na 2+</p>
USA	AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), 2009	Leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego i nocyceptywnego w przebiegu choroby nowotworowej u dorosłych pacjentów	<p>W bólu neuropatycznym rekomenduje się: -leki przeciwdrgawkowe -leki przeciwdepresyjne -inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny -tramadol</p> <p>W bólu nocyceptywnym rekomenduje się: -acetaminofenon -NLPZ -kortykosteroidy -miejscowe środki znieczulające -opioidy (w bólu przewlekłym długo działające opioidy z preparatami szybko uwalniającymi opioidy w bólu przez jającym)</p> <p>Mogą być skuteczne (w bólu nocyceptywnym): -bisfosfoniary -radionuklidy</p> <p>Korzystny bilans korzyści i ryzyka: Ból nocyceptywny: -opioidy dokanałowe -kofeina Ból neuropatyczny: -zewnątrzoponowe znieczulenie klonidynowe</p> <p>Skuteczność niepotwierdzona (w bólu nocyceptywnym): -ketamina -leki przeciwhistaminowe -deksamfetamina -preparaty działające miejscowo</p>

			<p>-tetrodotoksyna -leki zwiotczające mięśnie szkieletowe</p> <p>Skuteczność mało prawdopodobna:</p> <p>- leki przeciwdepresyjne -leki przeciwartmiczne -kalcytonina -dekstrometorfan -kapsaicyna</p>
USA	AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), 2010	Leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego	<p>Bolesna polineuropatia:</p> <p>-zalecane są trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, gabapentyna, pregabalina, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (duloksetyna, wenlafaksyna) jako leki pierwszego rzutu (znaczące powiązanie z cukrzycą) (Poziom A) -tramadol (Poziom A) jest zalecany jako lek drugiego rzutu u pacjentów z nasilającym się bólem lub w przypadku współwystępowania bólu nieneuropatycznego (w świetle wysokiej potwierdzonej skuteczności w bólu nocyceptywnym). -terapia trzeciego rzutu: silne opioidy</p> <p>Centralny ból neuropatyczny:</p> <p>-zalecana pregabalina (Poziom A), gabapentyna (Poziom A), amitryptylina (Poziom B; A w innych bólach neuropatycznych) jako terapia pierwszego rzutu -tramadol (Poziom B) może być rozważony jako terapia drugiego rzutu -silne opioidy (Poziom B) są zalecane jako terapia drugiego lub trzeciego rzutu jeśli prowadzone leczenie ciągle nie stanowi przeciwwskazań -może być rozważona lamotrygina (w pozawałowym bólu centralnym lub uszkodzeniu rdzenia kręgowego z niecałkowitą zmianą patologiczną) oraz -kannabinoidy (w stwardnieniu rozsianym) jeśli wszystkie inne metody leczenia zwiódą</p> <p>Rekomendacje końcowe:</p> <p>-potwierdzone jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu różnych neuropatycznych bólów (z wyjątkiem neuralgii nerwu trójdzielnego) są: trójcykliczne antydepresanty (25-15- mg/dzień), gabapentyna (1200-3600 mg/dzień), pregabalina (150-600 mg/dzień) plastry lidokainowe (3/dzień) szczególnie w wieku podeszłym.</p> <p>- trójcykliczne antydepresanty w wysokich dawkach mają korzystniejszy profil bezpieczeństwa u starszych pacjentów; nie są jednak bardziej skuteczne niż gabapentyna (na podstawie badania porównawczego) ale są mniej kosztowne -Pregabalina posiada zalety farmakokinetyczne w porównaniu z gabapentyną (dawkowanie dwa razy na dzień, skuteczność zależna od dawki). Skuteczność i tolerancja są porównywalne. -W leczeniu drugiego rzutu rekomenduje się tramadol (200-400 mg/dzień) z wyjątkiem sytuacji gdy stosowana jest maść z kapsaicyną w poopryszczkowej neuropatii. -silne opioidy są zalecane jako terapia drugiego/trzeciego rzutu pomimo uznanej skuteczności w leczeniu nienowotworowego bólu neuropatycznego z powodu potencjalnego ryzyka nadużycia i stosowania przez dłuższy okres czasu; wciąż jest zbyt mało długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa. -terapia skojarzona (Poziom A): gabapentyna w połączeniu z opioidami oraz trójcyklicznymi antydepresantami jest zalecana u pacjentów, którzy wykazali reakcję na leki podawane w monoterapii</p> <p>Ocena rekomendacji:</p>

			<p>Poziom A: (uznanie jako efektywne, nieefektywne lub szkodliwe) na podstawie co najmniej jednego przekonywującego badania klasy I lub co najmniej dwóch spójnych, przekonywujących badań klasy II</p> <p>Poziom B: (prawdopodobnie efektywna, nieefektywna lub szkodliwa) na podstawie co najmniej jednego przekonywującego badania klasy II lub dużej ilości dowodów klasy III</p> <p>Poziom C: (możliwie efektywna, nieefektywna lub szkodliwa) na podstawie co najmniej dwóch przekonywujących badań klasy III.</p>
USA	AHRQ – Agency for Health Care Research and Quality, 2011	Wytyczne leczenia bólu	<p>Interwencje farmakologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nieopiodowe analgetyki, takie jak acetaminofenon, aspiryna, NLPZ, inhibitory 2-cyklooksygenazy (cox-2) oraz tramadol *jako opcja terapeutyczna ale niezalecane: indometacyna, piroksykam, tolmetin, meklofenamat 2. Analgetyki opiodowe (oksykodon, morfina, przezskórny fentanyl; hydromorfon; metadon; połączenia preparatów opiodowych, jak kodeina, hydrokodon, oksykodon) *jako opcja terapeutyczna ale niezalecane: propoksyfen, meperydyna, pentazocyna, butorfanol 3. Inne grupy leków (kortykosteroidy, leki przeciwdrgawkowe, klonazepam, karbamazepina, leki przeciwyrtmiczne, środki znieczulające miejscowo, leczniczy środek drażniący).
USA	AHRQ – Agency for Health Care Research and Quality, 2011	Terapia bólu przewlekłego	<p>- rekomenduje się trójcykliczne leki przeciwdepresyjne</p> <p>- na terapię drugiego rzutu składają leki przeciwdrgawkowe, gabapentyna i pregabalina. Badania porównujące amitryptylinę z gabapentyną lub karbamazepiną wykazały brak istotnej różnicy pomiędzy tymi lekami (niemniej gabapentyna może być lepiej tolerowana).</p> <p>- lekami rekomendowanymi w terapii trzeciego rzutu są: inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny, które wykazały efektywność w leczeniu bólu neuropatycznego, oraz podawana miejscowo lidokaina.</p> <p>Nie udowodniono wyższej skuteczności duloksetyny w porównaniu z amitryptyliną.</p> <p>- lekami rekomendowanymi w terapii czwartego rzutu są opioidy, tramadol oraz tapentadol.</p>
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies In Health, 2009	Leki przeciwdrgawkowe, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i trójcykliczne leki przeciwdepresyjne w leczeniu bólu neuropatycznego: meta-analiza i ocena ekonomiczna	<p>W analizach klinicznych, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne miały najwyższe wskaźniki skuteczności w porównaniu z inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i lekami przeciwdrgawkowymi (pregabalina, gabapentyna).</p> <p>Leczenie farmakologiczne przewlekłego bólu neuropatycznego</p> <p>terapia pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> -trójcykliczne leki przeciwdepresyjne -leki przeciwdrgawkowe: gabapentyna, pregabalina <p>terapia drugiego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> -inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny: wenlafaksyna, duloksetyna -lidokaina: 5-procentowa, 5- lub 10-procentowy/a żel lub maść <p>terapia trzeciego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> -tramadol -opiodowe analgetyki <p>terapia czwartego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> -kanabinoidy -metadon

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

			<ul style="list-style-type: none"> -selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny: citalopram, paroksetyna -inne leki przeciwdrgawkowe: lamotrygina, topiramit, kwas walproinowy -inne środki: meksyletyna, klonidyna.
Wielka Brytania	The Cochrane Collaboration, 2012	Terapia skojarzona w leczeniu bólu neuropatycznego u osób dorosłych	Jedyna kombinacja leków dla której zostało znalezione więcej niż jedno badanie, które mogło zostać zawarte w meta-analizie to gabapentyna + opioidy. W badaniu Gilrona 2005b, zauważono, że skuteczność połączenia gabapentyna + morfina była lepsza niż skuteczność każdego leku gdyby był podawany osobno oraz lepsza niż aktywne placebo (niska dawka lorazepamu). W innym badaniu, Hanna 2008, zastosowano dodatkowe badanie, w którym pacjenci otrzymujący dotychczas gabapentynę zostali losowo przydzieleni do otrzymywania dodatkowo oksykodonu albo placebo. Chociaż połączenie tych badań może prowadzić do bardziej bogatego dowodu porównującego gabapentyna + opioidy z jedynie podawaną gabapentyną, tylko badanie Gilrona 2005b, dostarcza dowodu porównującego gabapentynę + opioidy z <i>samym</i> lekiem opioidowym. Warto podkreślić, że gdy kombinacja gabapentyny z lekiem opioidowym przynosi lepszą skuteczność przeciwbólową, jest ona również związana z częstszym wypadaniem pacjentów z badania z powodu skutków ubocznych.
Europa	ESMO (Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) Guidelines Working Group, 2012	Leczenie bólu nowotworowego: wytyczne praktyki klinicznej ESMO	<p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci z bólami neuropatycznymi powinni być leczeni lekami nieopiodowymi i opioidowymi -pacjenci z bólami neuropatycznymi powinni mieć podawane również trójcykliczne leki przeciwdepresyjne lub leki przeciwdrgawkowe oraz być poddani monitoringowi działań ubocznych <p>Leczenie bólu neuropatycznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leki nieopiodowe lub/i -silne opioidy lub/i -amitryptylina 25-75 mg/dzień lub -gabapentyna 300-3600 mg/dzień
Europa	EAPC – Europejskie Stowarzyszenie Opieki Paliatywnej, 2012	Zastosowanie analgetyków opioidowych w leczeniu bólu nowotworowego	<p>Opioidy drugiego szczebla drabiny analgetycznej WHO:</p> <ul style="list-style-type: none"> -kodeina – stosować samą lub z połączeniu z paracetamolem; zalecana dzienna dawka <= 360 mg -tramadol – stosować sam lub w połączeniu z paracetamolem; zalecana dzienna dawka <= 400 mg -hydrokodon – stosowany jako substytut kodeiny w niektórych krajach -oksykodon – jako opioidy drugiego szczebla gdy stosowany w niskich dawkach; <= 20 mg/dzień; w połączeniu lub bez paracetamolu -morfina – jako opioid drugiego szczebla gdy stosowany w małych dawkach; <= 30 mg/dzień -hydromorfon – jako opioidy drugiego szczebla gdy stosowany w małych dawkach; <= 4 mg/dzień
Wielka Brytania	Greater Manchester & Cheshire Cancer Network, 2009	Kontrola bólu, opieka paliatywna	<p>W leczeniu początkowym rekomenduje się wskazania zawarte w poszczególnych szczeblach drabiny WHO:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leki nieopiodowe z lub bez udziału leków wspomagających; 2. Słabe leki opioidowe w połączeniu z lekami nieopiodowymi z lub bez udziału leków wspomagających; 3. Mocne opioidy w połączeniu z lekami nieopiodowymi z lub bez udziału leków wspomagających. <p>Dodatkowo można rozważyć radioterapię, przeszskórną elektryczną stymulację nerwów lub blokadę nerwów.</p> <p>Rekomendowana terapia lekami wspomagającymi przedstawia się następująco:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trójcykliczne leki antydepresyjne: <ul style="list-style-type: none"> -amitryptylina -25 mg w nocy (10 mg w wieku podeszłym). Przyrost dawki: 25 mg co 5 dni, aż do dawki 150mg, jeśli jest tolerowana;

			<p>2. Leki przeciwdrgawkowe</p> <ul style="list-style-type: none"> - gabapentyna- 300mg dziennie, może wzrastać od 300 do 600 mg dziennie (za poradą specjalisty); - pregabalina 75mg do 150 mg dziennie, po upływie od 3 do 7 dni, maksymalnie 300 mg dziennie; - clonazepam 500 m krogramów do 2 mg wieczorem; - carbamazepina 200mg wieczorem, maksymalnie 1600mg dziennie. <p>3. Ketamina doustnie lub w ciągłej infuzji podskórnej</p>
Wie ka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence, 2013 (projekt przedstawiony do konsultacji)	Leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego u pacjentów dorosłych	<p>Rekomendacje leczenia bólu neuropatycznego, poza neuralgią nerwu trójdzielnego (łącznie z bólem neuropatycznym w przebiegu choroby nowotworowej):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jako leczenie początkowe rekomendowana jest amitryptylina, gabapentyna lub nortryptylina. Jeśli terapia nie przynosi rezultatów, należy wymieniać wymienione powyżej leki między sobą. 2. Jeśli leczenie nie przynosi efektów, należy rozważyć zamianę ww. leków na duloksetynę lub pregabalinę. 3. Można rozważyć tramadol w przypadku zaostrzenia bólu 4. Można rozważyć maść kapsaicynową, jeśli pacjent nie toleruje, bądź chce un knąć leczenie doustnego.
Wie ka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010	Leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego u pacjentów dorosłych	<p>Przedstawiono uogólnione wskazania, jaki rodzaj terapii lekowej należy stosować we wszystkich odmianach bólu neuropatycznego (łącznie z bólem neuropatycznym u osób z nowotworami). Leczenie bólu neuropatycznego przebiega w 3 etapach:</p> <p>Leczenie 1 linii</p> <p>Rekomenduje się doustne podania pregabaliny lub amitryptyliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> - amitryptylina: należy zacząć od dawki 10 mg. Można ją stopniowo zwiększać do dawki efektywnej dla danej osoby, jednak nie większej niż 75 mg dziennie (większa dawka może być włączona tylko po konsultacji z odpowiednim specjalistą) . W przypadku zadowalającej redukcji bólu przy zastosowaniu terapii amitryptyliną lecz z nieakceptowanymi przez pacjenta działaniami niepożądanymi należy rozważyć doustne podanie imipraminy lub nortryptyliny jako postępowanie alternatywne - pregabalina: dawka początkowa wynosi 150 mg dziennie. Dawkę można stopniowo zwiększać do efektywnej, bądź tolerowanej przez pacjenta - nie powinna jednak przekraczać 600 mg dziennie (w 2 dawkach podzielonych) <p>Leczenie 2 linii</p> <p>Jeśli po leczeniu w 1 linii nie została zaobserwowana poprawa, mimo zwiększenia dawek do maksymalnych, konieczne jest wdrożenie leczenia 2 linii. Można w nim zaproponować zamianę leku dotychczas stosowanego lub jego kombinację z lekiem nowym, np. jeśli stosowana była amitryptylina (albo imipramina, bądź nortryptylina) można ją wymienić na lub połączyć z pregabalina podawaną doustnie.</p> <p>Jeśli dotychczas terapia pregabalina nie przyniosła rezultatów, można ją wymienić lub połączyć z amitryptyliną (bądź z imipraminą lub nortryptyliną, jeśli leczenie amitryptyliną przynosi efekty, ale pacjent nie toleruje skutków ubocznych leku, zastąpić ją można imipraminą, bądź nortryptyliną)</p> <p>Leczenie 3 linii</p>

			<p>Jeśli dotychczasowe leczenie okazało się nieefektywne, pacjent powinien być leczony przez specjalistę ds. leczenia bólu. W oczekiwaniu na konsultację można zaaplikować doustnie tramadol w leczeniu 3 linii zamiast, lub w połączeniu z leczeniem 2 linii.</p> <p>Można dodatkowo rozważyć lidokainę miejscowo w obszarze bólu, jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować leków doustnie.</p> <p>Tramadol w formie monoterapii można podawać od 50 do 100 mg, nie częściej niż co 4 godziny. Dawkowanie można zwiększać do dawki efektywnej, bądź tolerowanej przez pacjenta, jednak nie większej niż 400 mg dziennie. Jeśli tramadol jest stosowany w połączeniu z inną terapią, wskazane jest bardziej zachowawcze zwiększanie dawki.</p> <p>Inne sposoby leczenia</p> <p>Nie należy stosować leczenia opioidami (morfina lub oksykodyn) innymi niż tramadol bez konsultacji ze specjalistą.</p> <p>Inne metody leczenia mogą być wdrożone jedynie po konsultacji ze specjalistą.</p>
USA	Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC), 2009	Stymulacja rdzenia kręgowego w leczeniu bólu neuropatycznego.	<p>Proponowaną metodą leczenia bólu neuropatycznego jest stymulacja rdzenia kręgowego (SCS, ang. <i>Spinal Cord Stimulation</i>). Terapia odbywa się za pomocą urządzenia, które wysyła sygnały elektryczne o niskim woltażu do rdzenia kręgowego przez specjalne ramki ołowiane. OHTAC rekomenduje włączenie leczenia przy użyciu SCS do wielodyscyplinarnych programów leczenia bólu neuropatycznego. Sugeruje się by zastąpić SCS terapie lekowe uznane za terapię 2 linii przez Health Protection Branch of Health Canada- t. j. leki przeciwdepresyjne czy przeciwdrgawkowe.</p>
Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008	Kontrola bólu u pacjentów dorosłych	<p>Leki przeciwdepresyjne</p> <p>Trójpierścieniowe leki antydepresyjne są skuteczne w uśmierzaniu bólu neuropatycznego.</p> <p>10 badań z amitryptyliną wskazują, że jakkolwiek optymalna dawka nie jest znana, to dawkowanie sięgające 150 mg dziennie może być uznane za efektywne.</p> <p>- 3 badania wykazały skuteczność wenlafaksyny w redukcji bólu nowotworowego w dawkach 75 mg, 150 mg oraz 225 mg.</p> <p>- 2 randomizowane badania wykazały skuteczność w łagodzeniu bólu neuropatycznego przez duloksetynę w dawce 60 mg na dobę. Nie powinna ona jednak być stosowana w leczeniu 1 linii, a jedynie jako uzupełnienie terapii właściwej.</p> <p>Leki przeciwdrgawkowe</p> <p>Gabapentyna i karbamazepina przyniosły ulgę u 66% pacjentów w jednym przeprowadzonym badaniu u osób z bólem nowotworowym. Do bólu zaliczono również ból nowotworowy o podłożu neuropatycznym.</p> <p>Jedno badanie randomizowane, liczące 137 uczestników udowodniło skuteczność pregabaliny w zwalczaniu niezłośliwego bólu neuropatycznego (komparatorem było placebo).</p> <p>Jedno badanie randomizowane wykazało redukcję bólu w wyniku terapii z zastosowaniem kombinacji gabapentyny z morfiną.</p> <p>Pacjenci z bólem neuropatycznym powinni być leczeni 3-piścieniowymi lekami antydepresyjnymi (amitryptyliną- dawka do 150 mg dziennie oraz imipraminą) lub lekami przeciwdrgawkowymi (gabapentyna, karbamazepina lub fenytoina) z monitorowaniem wystąpienia skutków ubocznych.</p> <p>Ketamina</p> <p>Jest stosowana u wybranych pacjentów, którzy odczuwają stały, niekontrolowany przez inne środki ból nowotworowy. Może być wskazana przy bólu neuropatycznym. Powinna być stosowana jako dodatek do silnych opioidów, który uwrażliwi organizm na ich działanie. W przypadku terapii ketaminą, należy zmniejszyć podawanie opiatów o około 30 do 50 %. Skuteczność ketaminy powinna być potwierdzona w przyszłości, gdyż nie ma wystarczających badań w tym zakresie.</p>

			<p>Plaster z lidokainą 5%</p> <p>Jedno badanie randomizowane (58 uczestników) dowiodło skuteczności lidokainy w porównaniu z placebo w redukcji obwodowego bólu neuropatycznego. Inne również potwierdziły przewagę plastra z lidokainą nad placebo w leczeniu umiarkowanego/ciężkiego bólu neuropatycznego.</p> <p>Nie ma jednak badań, które dotyczyłyby pacjentów z neuropatycznym bólem nowotworowym.</p> <p>Kapsaicyna</p> <p>Kapsaicyna okazała się skuteczniejsza od placebo w leczeniu bólu neuropatycznego i mięśniowo-szkieletowego.</p> <p>Akupunktura</p> <p>Jedno badanie randomizowane potwierdziło zmniejszenie bólu nowotworowego po zastosowaniu usznej akupunktury (ang. <i>auricular acupuncture</i>). Wykazało zmniejszenie bólu o 36% w 2 miesiące w porównaniu z 2% w przypadku stosowania placebo. Pacjenci odczuwali obwodowy i centralny ból neuropatyczny.</p>
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011	Stymulacja rdzenia kręgowego w leczeniu bólu neuropatycznego	Stymulacja rdzenia kręgowego jest rekomendowaną opcją leczenia bólu neuropatycznego u dorosłych, którzy odczuwają chroniczny ból (osiągający wartość przynajmniej 50 mm w wizualnej skali analogowej o wartościach 0-100 mm) przez około 6 miesięcy pomimo leczenia konwencjonalnego (leczenie za pomocą trójpierścieniowych leków antydepresyjnych, leków przeciwdrgawkowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwbólowych, opioidów) oraz osobom, którym leczenie za pomocą stymulacji zostało zarekomendowane przez zespół ekspertów. Metoda ta powinna być rozważana po zastosowaniu terapii konwencjonalnej.
USA	National Comprehensive Cancer Network, 2013	Leczenie dorosłych cierpiących na ból nowotworowy	<p>Leki analgetyczne wspomagające leczenie bólu neuropatycznego</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leki przeciwdepresyjne i przeciwdrgawkowe są rekomendowane w 1-linii w leczeniu bólu neuropatycznego o podłożu nowotworowym. 2. Mogą być pomocne dla pacjentów, którzy odczuwają tylko częściową ulgę w bólu po zaaplikowaniu opioidów. 3. Wiedza o wspomagających analgetykach używanych w populacji nowotworowej często pochodzi z danych, bądź praktyki leczenia bólu nienowotworowego (niezłośliwego). 4. Podobnie jak w przypadku opioidów reakcja na wspomagające analgetyki może być różna, uzależniona od typu bólu, jego przyczyny, a także indywidualnych parametrów danego pacjenta. 5. Wybór leku może mieć wpływ na inne symptomy, czy schorzenia współistniejące. Przykładowo lek uspokajający może łagodzić problem bezsenności. 6. Dawka leku powinna być zwiększona do momentu gdy zostanie osiągnięty efekt przeciwbólowy, skutki niepożądane są nie do opanowania lub standardowa dawka maksymalna została osiągnięta. 7. Leki przeciwdepresyjne i przeciwdrgawkowe są często stosowane jako wspomagające analgetyki w połączeniu z opioidami w leczeniu składowych bólu neuropatycznego. 8. Leki przeciwdepresyjne- ich skuteczność nie jest uzależniona od ich przeciwdepresyjnego działania. Efektywna dawka analgetyku może być <ol style="list-style-type: none"> a) różna od wymaganej przy leczeniu depresji b) początek ulgi w bólu może pojawić się wcześniej od działań przeciwdepresyjnych. 9. Często stosowane wspomagające analgetyki w połączeniu z opioidami: <ul style="list-style-type: none"> - Trójpierścieniowe leki antydepresyjne (amitryptylina, imipramina, nortryptylina, desypramina). Terapię należy rozpocząć od niskiej dawki i zwiększać stopniowo co 3-5 dni, jeśli jest to tolerowane przez pacjenta (dawka początkowa nocna nortryptyliny i desypraminy powinna wynosić 10-25 mg i być zwiększona do dawki 50-150mg). Aminy trzeciorzędowe (amitryptylina, imipramina) mogą być bardziej skuteczne, ale aminy drugorzędowe (nortryptylina, desypramina) są łatwiej przyswajalne. Przeciwocholinergiczne efekty uboczne, jak ospałość, suchota w jamie ustnej, czy problemy z oddawaniem moczu mogą wystąpić częściej w terapii amitryptyliną, czy imipraminą <p>Inne przykłady:</p>

			<p>-duloksetyna- dawka startowa 30-60mg dziennie, docelowo 60-120mg dziennie. -venlafaksyna- dawka startowa 50-75mg dziennie, docelowo 75-225mg dziennie. Niektóre przeciwdepresanty (inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) mogą hamować przetwarzanie tamoksifenu do jego aktywnej formy metabolicznej, przez to obniżając skuteczność tamoksifenu.</p> <p>10. Leki przeciwdrgawkowe- często stosowane wspomagające analgetyki w połączeniu z opioidami. Przykłady: -gabapentyna- dawka startowa nocna 100-300mg, docelowo do 900-3600mg dziennie, podzielone na 2 lub 3 mniejsze dawki. Zwiększanie dawki o 50-100% co 3 dni. Możliwe wolniejsze zwiększanie dawki dla osób starszych, bądź poważnie osłabionych. Dawka powinna być indywidualnie dopasowana dla osób z niewydolnością nerek. -pregabalina- dawka początkowa 50mg 3 razy dziennie, docelowo 100mg 3 razy dziennie. Możliwe wolniejsze zwiększanie dawki dla osób starszych, bądź poważnie osłabionych. Dawka powinna być indywidualnie dopasowana dla osób z niewydolnością nerek. Pregabalina jest skuteczniej przyswajana przez układ pokarmowy niż gabapentyna. Dawka może wzrosnąć do 600mg dziennie, podzielona na 2-3 mniejsze w ciągu dnia.</p> <p>11. Leki stosowane miejscowo Mogą być łączone z opioidami, lekami przeciwdepresyjnymi i/lub przeciwdrgawkowymi. Przykłady: -5% plater lidokainowy- stosować na bolące miejsce. Minimalne wchłanianie. -można rozważyć niesteroidowe leki przeciwzapalne; diclofenak 1% stosowany 4 razy dziennie, lub plaster diclofenak 180mg- jeden plaster dziennie lub jeden plaster 2 razy dziennie.</p> <p>Kortykosteroidy Długi okres działania tych leków pozwala na stosowanie ich tylko raz dziennie. Użyteczne w ostrym bólu, kiedy struktury neurologiczne lub kostne są objęte bólem. Znaczne długookresowe skutki uboczne.</p>
--	--	--	---

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Konsultant Krajowy	Politerapia z grupy leków p. padaczkowych pregabalina należy do leków I linii w grupie leków p. padaczkowych. Stosowanie starszych preparatów takich jak karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina czy topiramamat zalecane jest jedynie w przypadku nieskuteczności leków pierwszego rzutu	gabapentyna	Karbamazepina, jednak jej skuteczność jest niższa niż pregabaliny	W grupie leków p. padaczkowych - pregabalina	Politerapia z zastosowaniem leku opioidowego (morfina, oksykodon) w połączeniu z lekiem p. padaczkowym (pregabalina, gabapentyna) lub trójcyklicznym lekiem przeciwdepresyjnym (amitryptylina)

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Konsultant Krajowy	<ul style="list-style-type: none"> • Analgetyki opioidowe – 95% przypadków • Pregabalina, gabapentyna, karbamazepina – 40% pacjentów • Amitryptylina < 5% pacjentów • Metody neurodestrukcyjne - < 5% pacjentów 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gabapentyna 2. Pregabalina (w niewielkim odsetku pacjentów jest stosowana pomimo braku refundacji) 3. Analgetyki opioidowe: morfina, oksykodon, buprenorfina, fentanyl, tramadol; poprzez obniżenie dawki leków oraz zmniejszenie częstości bólów przebijających (należy uwzględnić także fentanyl krótkodziałające, które są najdroższymi lekami stosowanymi u pacjentów objętych opieką paliatywną) 	Amitryptylina (obecnie stosowana sporadycznie z powodu małej skuteczności oraz znacznych objawów niepożądanych)	Gabapentyna (obecnie stosowana najczęściej) jest to lek najbardziej podobny do pregabaliny, ale o niższej skuteczności, tolerancji u chorych z bólem nowotworowym	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pregabalina i gabapentyna – ESMO 2012 2. Gabapentyna i amitryptylina – EAPC 2011 3. Pregabalina i gabapentyna – IASP 2008
Ekspert [REDACTED]	Gabapentyna Amitryptylina Analgetyki opioidowe	Gabapentyna	Amitryptylina, jednak liczne przeciwwskazania oraz ograniczenia do stosowania	Pregabalina w skojarzeniu z analgetykami opioidowymi jest bardziej skuteczna od innych leków stosowanych w monoterapii jak i w skojarzonej farmakoterapii	Wytyczne polskie w trakcie opracowywania
Ekspert [REDACTED]	<p>Leczenie bólów neuropatycznych spowodowanych procesem nowotworowym polega na jednoczesnym podaniu leków analgetycznych i tzw. leków wspomagających „adjuwantowych” (drabina analgetyczna WHO). Zasady te, chociaż wielokrotnie kwestionowane, ciągle stanowią kanon postępowania.</p> <p>Z grupy leków analgetycznych stosowane są „słabe” i „silne” opioidy. Nie udało się jednoznacznie potwierdzić przewagi któregoś preparatu nad innym. Panuje pogląd, że ze stosowanych preparatów opioidowych każdy może być użyty do leczenia bólów neuropatycznych. Istnieje też zgodność, że bóle</p>	Pregabalina może, przynajmniej częściowo zastąpić gabapentynę. Prawdopodobnie leki te wykazują podobną skuteczność i podobne spektrum bezpieczeństwa. Na wybór leczenia prawdopodobnie największy wpływ będzie miał sposób refundacji, cena leku (leczenie szpitalne) oraz polityka promocyjna firmy farmaceutycznej	amitryptylina	Podobną, najwyższą skuteczność wykazują połączenia opioidów z amitryptyliną, gabapentyną czy pregabalina	<p>W Polsce zalecane jest stosowanie opioidów w połączeniu z lekami uzupełniającymi z grupy leków przeciwdrgawkowych lub/i lekami przeciwdrgawkowymi. Na liście zalecanych leków przeciwdrgawkowych znajdują się gabapentyna, pregabalina, kwas walproinowy, karbamazepina, klonazepam. Rekomendacje powstały na zasadzie konsensusu i od ponad 20 lat są okresowo uzupełniane o dodatkowe dane.</p> <p>W Polsce rozpowszechniane są również rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej – ESMO – zalecające stosowanie leków przeciwdrgawkowych i leków przeciwdrgawkowych, spośród których wymieniona jest</p>

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

	<p>neuropatyczne są względnie odporne na leczenie opioidami i w terapii powinno się stosować leki uzupełniające. Leki te nazywane są koanalgetykami. Pośród leków uzupełniających, zdecydowanie najczęściej wybierane są leki przeciwdepresyjne i leki przeciwdrgawkowe. Skuteczność obu tych grup jest podobna i w leczeniu przeciwbólowym opisana jako NNT wynosi zazwyczaj 3 – 5. Leki różnią się między sobą dodatkowymi działaniami (przeciwłękowe, przeciwsłabkowe, zmniejszające uczucie gorąca, czkawkę)</p> <p>Poniżej wymieniam zestawienia leków i leki stosowane najczęściej (...)</p> <ul style="list-style-type: none"> •Tramadol +/-leki przeciwdrgawkowe – 40% •Silne opioidy (oksykodon, fentanyl, morfina, metadon +/-leki przeciwdrgawkowe lub/i przeciwdepresyjne) <p>Szacunkowy udział leków uzupełniających w leczeniu:</p> <p><u>Leki przeciwdepresyjne:</u> Amitryptylina – ok. 30% Inne – venlafaksyna, duloksetyna</p> <p><u>Leki przeciwdrgawkowe:</u> Gabapentyna – ok. 50% Amitryptylina+gabapentyna – 30% Pregabalina – 5% Inne: kwas walproinowy, karbamazepina, lamotrygina</p> <p><u>Leki i techniki stosowane w Polsce sporadycznie, w wyspecjalizowanych ośrodkach (techniki te zazwyczaj stosowane są z</u></p>				<p>gabapentyna</p> <p>Europejskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej – EAPC – wskazujące amitryptylinę i gabapentynę, jako leki z wyboru</p> <p>Amerykańskiej Sieci Onkologicznej NCCN – zalecające stosowanie leków przeciwdepresyjnych i przeciwdrgawkowych. Jako leki przykładowe w grupie przeciwdrgawkowych wymieniono gabapentynę i pregabalina</p>
--	--	--	--	--	---

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

	farmakoterapia (i.w.) Wlewy dożylny z lidokainy, ketamina, kapsaicyna w plastrach, elektrostymulacje (przez skórne), miejscowe/przezskórne podawanie doxepiny, ketaminy, blokady i lezje struktur układu współczulnego				
--	--	--	--	--	--

Tabela 6. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu – opioidowe leki przeciwbólne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990724819	149.1, Opioidowe leki przeciwbólne - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	9,9	12,67	6,62	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	6,05
								Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	9,25
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990724918	149.1, Opioidowe leki przeciwbólne - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	14,04	19,75	19,75	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
								Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990725014	149.1, Opioidowe leki przeciwbólne - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	25,92	35,02	35,02	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
								Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990725113	149.1, Opioidowe leki przeciwbólne - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	52,92	66,2	66,2	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
								Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Morphinum	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl.	5909990476237	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	28,08	34,63	19,86	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	14,77
								Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	17,97
Morphinum	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990476336	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	50,76	63,35	59,58	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	3,77
								Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	6,97
Morphinum	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	5909990476435	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	109,62	129,75	119,16	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	10,59
								Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	14,43
Morphinum	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg	60 tabl.	5909990476534	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	172,8	199,88	198,6	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,28
								Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	7,68
Morphinum	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	60 tabl.	5909990476633	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	334,8	375,8	375,8	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
								Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	12,8
Morphinum	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990743827	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	16,2	20,2	9,93	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	10,27
								Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	13,47
Morphinum	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990743926	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	19,44	26,89	26,89	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
								Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2
Morphinum	Vendal retard, tabl.	30 tabl. (3	5909990744022	149.1, Opioidowe leki	30,67	42,06	42,06	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

	powł. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	blist.po 10 szt.)		przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu				Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2
Morphinum	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990744121	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	56,16	72,24	72,24	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
								Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2
Morphinum	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990744220	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	90,72	112,87	112,87	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
								Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	6,4
Morphinum	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	10 amp.a 1 ml	5909990404919	149.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania pozajelitowego	10,8	13,84	8,3	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	5,54
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,74
Morphinum	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	10 amp.a 1 ml	5909990405015	149.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania pozajelitowego	11,88	16,61	16,61	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Morphinum	Sevredol, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	5909990336425	149.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu	64,8	80,06	80,06	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
								Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2
Oxycodonum	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643905	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	46,44	57,8	42,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	18,42
								Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia		
Oxycodonum	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643943	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	92,88	111,03	85,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	29,06

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

								Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia		
Oxycodonum	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644001	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	169,06	195,78	170,34	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	28,64
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		
Oxycodonum	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644025	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	324	364,1	340,68	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	26,83
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		
Oxycodonum	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644049	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	615,6	681,35	681,35	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	6,83
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		
Dihydrocodeinum	DHC Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 120 mg	60 tabl.	5909990213856	150.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - dihydrokodeina	86,76	104,03	91,9	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	39,7
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	12,13
Dihydrocodeinum	DHC Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	5909990217045	150.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - dihydrokodeina	35,64	45,95	45,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	13,79
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Dihydrocodeinum	DHC Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 90 mg	60 tabl.	5909990217069	150.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - dihydrokodeina	64,8	78,85	68,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	30,6

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	9,92
Methadonum	Methadone Hydrochloride Molteni, Syrop, 1 mg/ml	20 ml (but.)	5909990718917	150.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - metadon	5,18	7,08	5,08	Nowotwory złośliwe	ryczałt	5,2
Methadonum	Methadone Hydrochloride Molteni, Syrop, 1 mg/ml	10 ml (but.)	5909990719013	150.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - metadon	4,86	5,95	2,54	Nowotwory złośliwe	ryczałt	5,95
Methadonum	Methadone Hydrochloride Molteni, Syrop, 1 mg/ml	100 ml	5909990792016	150.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - metadon	18,79	25,4	25,4	Nowotwory złośliwe	ryczałt	3,2
Fentanylum	Effentora, tabl. podpoliczkowe, 100 mcg	4 tabl. (blist.PVC/Alu/P A/PVC)	5909990643004	152.1. Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania podpoliczkowego	102,6	122,69	122,69	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwanie działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt	3,2
Fentanylum	Effentora, tabl. podpoliczkowe, 200 mcg	4 tabl. (blist.PVC/Alu/P A/PVC)	5909990643028	152.1. Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania podpoliczkowego	102,6	122,69	122,69	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwanie działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt	3,2
Fentanylum	Effentora, tabl. podpoliczkowe, 400 mcg	4 tabl. (blist.PVC/Alu/P A/PVC)	5909990643042	152.1. Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania podpoliczkowego	102,6	122,69	122,69	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwanie działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt	3,2

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Fentanylum	Effentora, tabl. podpoliczkowe, 600 mcg	4 tabl. (blist.PVC/Alu/P A/PVC)	5909990643066	152.1, Opioidowe leki przeciwbólne - postaci do stosowania podpoliczkowego	102,6	122,69	122,69	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwanie działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt	3,2
Fentanylum	Effentora, tabl. podpoliczkowe, 800 mcg	4 tabl. (blist.PVC/Alu/P A/PVC)	5909990643080	152.1, Opioidowe leki przeciwbólne - postaci do stosowania podpoliczkowego	102,6	122,69	122,69	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwanie działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt	3,2
Fentanylum	Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 0,05 mg/dawkę	1,8 ml (10 daw.)	5909990699643	152.2, Opioidowe leki przeciwbólne - postaci do stosowania donosowego	205,71	235,85	232,71	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwanie działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt	6,34
Fentanylum	Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 0,1 mg/dawkę	2,9 ml (20 daw.)	5909990699735	152.2, Opioidowe leki przeciwbólne - postaci do stosowania donosowego	419,04	467,27	465,43	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwanie działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt	5,04

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Fentanylum	Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 0,2 mg/dawkę	5 ml (40 daw.)	5909990699889	152.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania donosowego	846,72	931,2	930,85	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwałe działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt	3,55
Fentanylum	PecFent, aerozol do nosa, roztwór, 100 µg/dawkę	1,55 ml (1 butelka)	5909990955503	152.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania donosowego	159,84	186,17	186,17	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwałe działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt	3,2
Fentanylum	PecFent, aerozol do nosa, roztwór, 400 µg/dawkę	1,55 ml (1 butelka)	5909990955541	152.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania donosowego	159,84	186,17	186,17	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwałe działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków	ryczałt	3,2
Buprenorphinum	Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,2 mg	60 tabl. (fiol.)	5909990351718	152.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania podjęzykowego	27,32	35,8	35,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,74
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Buprenorphinum	Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,4 mg	30 tabl. (fiol.)	5909990351817	152.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania podjęzykowego	27,32	35,8	35,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,74
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Buprenorphinum	Transec 35 µg/h, system transdermalny, 20	5 szt.	5909990966127	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	68,2	84,02	84,02	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
								We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt	3,2

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

	mg							wskazaniach na dzień wydania decyzji		
Buprenorphinum	Transtec 52,5 µg/h, system transdermalny, 30 mg	5 szt.	5909990966226	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	104,12	124,29	124,29	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Buprenorphinum	Transtec 70 µg/h, system transdermalny, 40 mg	5 szt.	5909990966325	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	140,49	164,65	164,65	Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Fentanylum	Dolforin , system transdermalny, 25 µg/h	5 szt.	5909990674961	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	43,2	54,1	45,01	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	12,29
Fentanylum	Dolforin , system transdermalny, 50 µg/h	5 szt.	5909990674992	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	75,6	92,38	90,02	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	5,56
Fentanylum	Dolforin , system transdermalny, 75 µg/h	5 szt.	5909990675074	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	102,03	122,46	122,46	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2
Fentanylum	Dolforin , system transdermalny, 100 µg/h	5 szt.	5909990675081	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	126,37	150,2	150,2	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2
Fentanylum	Durogesic, system transdermalny, 12,5 µg/h	5 szt.	5909990053605	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	21,6	28,27	22,51	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	8,96
Fentanylum	Durogesic, system transdermalny, 25 µg/h	5 szt.	5909990765416	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	41,04	51,81	45,01	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	10

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Fentanylum	Durogesic, system transdermalny, 50 µg/h	5 szt.	5909990765515	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	77,76	94,67	90,02	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	7,85
Fentanylum	Durogesic, system transdermalny, 75 µg/h	5 szt.	5909990765614	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	116,64	137,95	135,03	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	6,12
Fentanylum	Durogesic, system transdermalny, 100 µg/h	5 szt.	5909990765713	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	155,52	181,1	180,04	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	4,26
Fentanylum	Fenta MX 100, system transdermalny, 100 µg/h	5 szt.	5909990054695	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	139,89	164,53	164,53	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2
Fentanylum	Fenta MX 25, system transdermalny, 25 µg/h	5 szt.	5909990054589	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	43,44	54,36	45,01	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	12,55
Fentanylum	Fenta MX 50, system transdermalny, 50 µg/h	5 szt.	5909990054626	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	81,04	98,15	90,02	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	11,33
Fentanylum	Fenta MX 75, system transdermalny, 75 µg/h	5 szt.	5909990054664	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	104,8	125,4	125,4	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2
Fentanylum	Fentanyl Actavis 100 µg/h, system transdermalny, 100 µg/h	5 szt.	5909990000098	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	147,87	172,99	172,99	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Fentanylum	Fentanyl Actavis 25 µg/h, system transdermalny, 25 µg/h	5 szt.	5909990000036	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	40,42	51,16	45,01	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejskowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	9,35
Fentanylum	Fentanyl Actavis 50 µg/h, system transdermalny, 50 µg/h	5 szt.	5909990000050	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	77,76	94,67	90,02	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejskowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	7,85
Fentanylum	Fentanyl Actavis 75 µg/h, system transdermalny, 75 µg/h	5 szt.	5909990000081	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	108,93	129,78	129,78	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejskowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2
Fentanylum	Matrifen 100, system transdermalny, 100 µg/h	5 sas.	5909990043330	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	149,04	174,23	174,23	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejskowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2
Fentanylum	Matrifen 12 , system transdermalny, 12 µg/h	5 sas.	5909990043163	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	21,6	28,27	22,51	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejskowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	8,96
Fentanylum	Matrifen 25, system transdermalny, 25 µg/h	5 sas.	5909990043279	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	43,2	54,1	45,01	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejskowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	12,29
Fentanylum	Matrifen 50, system transdermalny, 50 µg/h	5 sas.	5909990043385	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	75,6	92,38	90,02	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejskowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	5,56
Fentanylum	Matrifen 75, system transdermalny, 75 µg/h	5 sas.	5909990043224	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania przezskórnego	108	128,79	128,79	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejskowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kausalgia	ryczałt	3,2

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Tramadolum	Tramal, czopki, 100 mg	5 czop.	5909990253715	153.1. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doodbytniczego	5,16	7,6	7,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,28
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tramadolum	Poltram 100, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 amp.a 2 ml	5909990968916	153.2. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania pozajelitowego	6,08	8,87	8,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,66
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tramadolum	Poltram 50, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990968817	153.2. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania pozajelitowego	4,17	5,7	4,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,6
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,27
Tramadolum	Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990253814	153.2. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania pozajelitowego	4,17	5,7	4,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,6
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,27
Tramadolum	Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 amp.a 2 ml	5909990253821	153.2. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania pozajelitowego	6,08	8,87	8,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,66
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tramadolum	Adamon SR 100, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990936137	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	35,86	45,19	39,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	17,2
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	5,21
Tramadolum	Adamon SR 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990936236	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	52,97	65,33	59,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	23,34
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	5,35
Tramadolum	Adamon SR 200, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990936335	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	67,99	82,81	79,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	26,83
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	2,84
Tramadolum	Adamon SR 50, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990936038	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	18,74	24,48	19,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,49
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	4,49
Tramadolum	Noax Uno , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	10 tabl.	5909990570799	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	20,48	26,96	23,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,17
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	2,97

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Tramadolum	Noax Uno , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570812	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaciace farmaceutyczne	61,43	75,25	71,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	24,87
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	3,28
Tramadolum	Noax Uno , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990571086	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaciace farmaceutyczne	19,33	25,74	23,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,95
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,75
Tramadolum	Noax Uno , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	10 tabl.	5909990571314	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaciace farmaceutyczne	14,04	18,88	15,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,69
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	2,89
Tramadolum	Noax Uno , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990571338	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaciace farmaceutyczne	37,8	48,19	47,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	14,6
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,21
Tramadolum	Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	10 tabl. (blist.)	5909990634354	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaciace farmaceutyczne	5,56	8,26	8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,66
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,26
Tramadolum	Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990634378	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaciace farmaceutyczne	17,17	23,45	23,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,04
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tramadolum	Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990634392	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaciace farmaceutyczne	28,62	37,52	37,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	11,26
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tramadolum	Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	10 tabl. (blist.)	5909990634231	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaciace farmaceutyczne	9,18	13,04	12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,64
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,04
Tramadolum	Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990634255	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaciace farmaceutyczne	27,32	35,67	35,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,7
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tramadolum	Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990634279	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaciace farmaceutyczne	45,36	57,27	57,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	17,18
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Tramadolum	Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	10 tabl. (blist.)	5909990634293	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	11,34	16,02	15,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,83
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,03
Tramadolum	Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990634316	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	34,02	44,18	44,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	13,25
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tramadolum	Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl.	5909990634330	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	56,16	70,28	70,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	21,08
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tramadolum	Poltram, kaps., 50 mg	20 kaps. (blist.)	5909990968718	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	6,84	9,62	8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,02
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,62
Tramadolum	Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	10 tabl.	5909990967612	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	5,95	8,68	8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,08
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,68
Tramadolum	Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990967629	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	17,68	23,99	23,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,2
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tramadolum	Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990967636	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	33,33	42,51	39,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	14,52
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	2,53
Tramadolum	Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	10 tabl. (blist.)	5909990967711	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	10,11	14,04	12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,64
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	2,04
Tramadolum	Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990967728	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	28,07	36,47	35,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	11,28
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,48
Tramadolum	Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990967735	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	53,43	65,82	59,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	23,83
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	5,84

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Tramadolum	Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	10 tabl. (blist.)	5909990967810	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	12,53	17,28	15,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,09
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,29
Tramadolum	Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990967827	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	35	45,22	45,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	13,57
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tramadolum	Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990967834	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	60,36	74,72	74,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	22,42
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tramadolum	Tramadol SYNTEZA, kaps. twarde, 50 mg	20 kaps. (2 blist.po 10 szt.)	5909990294619	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	8,1	10,96	8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,36
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	2,96
Tramadolum	Tramal, kaps. twarde, 50 mg	20 kaps. (2 blist.po 10 szt.)	5909990253616	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	6,85	9,63	8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,03
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,63
Tramadolum	Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	10 tabl. (blist.)	5909990786213	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	5,96	8,69	8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,09
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,69
Tramadolum	Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990786220	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	17,69	24	23,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,21
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,01
Tramadolum	Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990786237	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	33,34	42,52	39,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	14,53
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	2,54
Tramadolum	Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	10 tabl. (blist.)	5909990786312	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	10,12	14,05	12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,65
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	2,05
Tramadolum	Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990786329	153.3. Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	28,08	36,48	35,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	11,29
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,49

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Tramadolum	Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990786336	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	53,44	65,83	59,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	23,84
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	5,85
Tramadolum	Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	10 tabl. (blist.)	5909990786411	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	12,54	17,29	15,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,1
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	1,3
Tramadolum	Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990786428	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	35,01	45,23	45,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	13,57
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tramadolum	Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990786435	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	60,37	74,74	74,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	22,42
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0
Tramadolum	Tramal Retard 50, tabl. powł. o przedłużonym działaniu, 50 mg	10 tabl.	5909990780303	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	3,18	4,62	4	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	1,82
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,62
Tramadolum	Tramal Retard 50, tabl. powł. o przedłużonym działaniu, 50 mg	30 tabl.	5909990780334	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	8,75	12,59	12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,19
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,59
Tramadolum	Tramal Retard 50, tabl. powł. o przedłużonym działaniu, 50 mg	50 tabl.	5909990780341	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	14,58	20,08	19,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,09
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,09
Tramadolum	Tramundin, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl.	5909990947416	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	23,76	30,43	23,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	13,64
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	6,44
Tramadolum	Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	10 ml	5909990969012	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	8,37	11,53	8,4	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,65
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	3,13
Tramadolum	Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	96 ml	5909990969029	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	65,28	80,62	80,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	24,19
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Tramadolum	Tramadol SYNTEZA, krople doustne, 100 mg/ml	10 ml	5909990294718	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	10,11	13,39	8,4	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,51
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	4,99
Tramadolum	Tramal, krople doustne, 100 mg/ml	10 ml	5909990253913	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	8,38	11,54	8,4	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,66
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	3,14
Tramadolum	Tramal, krople doustne, 100 mg/ml	96 ml	5909990253920	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	65,29	80,63	80,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	24,2
								Nowotwory złośliwe	bezpłatny	0,01

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu – leki przeciwpadaczkowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carbamazepinu m	Amizepin, tabl. , 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990043910	159.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaci farmaceutyczne	10,8	14,46	10,44	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	4,02
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,22
Carbamazepinu m	Finlepsin, tabl. , 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991014117	159.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaci farmaceutyczne	10,35	13,98	10,44	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,54
						13,98		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,74
Carbamazepinu m	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991030315	159.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaci farmaceutyczne	10,35	13,98	10,44	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,54
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,74
Carbamazepinu m	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991014216	159.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postaci farmaceutyczne	11,8	16,01	12,53	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,48
								Padaczka	ryczałt	6,68
Carbamazepinu m	Finlepsin 400 retard, tabl. o	50 tabl. (5 blist.po 10	5909991014223	159.1, Lek przeciwpadaczkowe do	20,43	26,51	20,89	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	5,62

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

	przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	szt.)		stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne				Padaczka	ryczałt	8,82
Carbamazepinu m	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 blist.po 10 szt.)	5909990244515	159.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	12,96	17,74	15,67	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	2,07
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,27
Carbamazepinu m	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 blist.po 10 szt.)	5909990244614	159.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	23,65	31,33	31,33	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0
								Padaczka	ryczałt	3,2
Carbamazepinu m	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl.	5909990120215	159.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	11,99	15,72	10,44	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	5,28
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,48
Carbamazepinu m	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 tabl.	5909990120116	159.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	12,12	16,36	12,53	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,83
								Padaczka	ryczałt	7,03
Carbamazepinu m	Timonil 150 retard, tabl. , 150 mg	50 tabl.	5909990751013	159.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	8,64	11,54	7,83	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,71
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,91
Carbamazepinu m	Timonil 300 retard, tabl. , 300 mg	50 tabl.	5909990751211	159.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	13,18	17,98	15,67	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	2,31
								Padaczka	ryczałt	5,51
Carbamazepinu m	Timonil 600 retard, tabl. , 600 mg	50 tabl.	5909990751310	159.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	24,27	31,99	31,33	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0,66
								Padaczka	ryczałt	3,86
Carbamazepinu m	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	5909990341917	159 2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	6,83	9,74	8,62	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	1,12
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,32
Carbamazepinu m	Tegretol , zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	5909990341924	159 2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	15,76	21,55	21,55	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Acidum valproicum	Convulex , kaps. miękkie, 500 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990023813	161.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	35,87	46,1	46,1	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0
								Padaczka	ryczałt	3,56

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Acidum valproicum	Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	100 kaps.	5909990244317	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	14,52	19,12	14,09	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	5,03
								Padaczka	ryczałt	8,23
Acidum valproicum	Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	100 kaps.	5909990244416	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	21,06	28,17	28,17	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0
									ryczałt	3,2
Magnesii valproas	Dipromal, tabl. powł., 200 mg	40 tabl.	5909990167111	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	9,94	12,83	7,51	Padaczka	ryczałt	8,52
Natrii valproas	Convulex , syrop, 50 ml	100 ml	5909990023912	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	8,59	10,6	4,69	Padaczka	ryczałt	9,11
Natrii valproas	Depakine , syrop, 288,2 mg/5ml	150 ml	5909990307418	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	12,84	16,04	8,12	Padaczka	ryczałt	11,12
Natrii valproas	Orfiril 150, tabl. , 150 mg	50 tabl.	5909990414116	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	10,29	13,08	7,04	Padaczka	ryczałt	9,24
Natrii valproas	Orfiril 300, tabl. , 300 mg	50 tabl.	5909990414314	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	14,06	18,64	14,09	Padaczka	ryczałt	7,75
Natrii valproas	Orfiril 600, tabl. , 600 mg	50 tabl.	5909990414512	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	23,64	30,9	28,17	Padaczka	ryczałt	5,93

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Natrii valproas	Orfiril roztwór doustny , roztwór doustny , 300 mg/5ml	250 ml	5909990414215	161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o normalnym uwalnianiu	21,44	26,47	14,09	Padaczka	ryczałt	15,58
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 200+87 mg	30 tabl. (blis.)	5909990694327	161 2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	12,96	17,5	14,5	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3
								Padaczka	ryczałt	6,2
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 333+145 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	5909990694426	161 2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	17,82	24,17	24,17	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0
								Padaczka	ryczałt	3,2
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 100, granulát o przedłużonym uwalnianiu, 66,66+29,03 mg	30 sasz.po 303 mg	5909990425693	161 2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	5,02	6,84	4,83	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	2,01
								Padaczka	ryczałt	5,21
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 1000, granulát o przedłużonym uwalnianiu, 666,60+290,27 mg	30 sasz.po 3030 mg	5909990425754	161 2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	42,23	52,92	48,34	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	4,58
								Padaczka	ryczałt	7,78
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 250 , granulát o przedłużonym uwalnianiu, 166,76+72,61 mg	30 sasz.po 758 mg	5909990425709	161 2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	12,56	16,64	12,09	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	4,55
								Padaczka	ryczałt	7,75
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 500, granulát o przedłużonym uwalnianiu, 333,30+145,14 mg	30 sasz.po 1515 mg	5909990425730	161 2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	21,11	27,66	24,17	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,49
								Padaczka	ryczałt	6,69
Acidum valproicum + Natrii valproas	Depakine Chronosphere 750, granulát o przedłużonym uwalnianiu, 500,06+217,75 mg	30 sasz.po 2273 mg	5909990425747	161 2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	31,67	40,32	36,26	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	4,06
								Padaczka	ryczałt	7,26

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Acidum valproicum + Natrii valproas	ValproLEK 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 0,2+0,087 g	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990619658	161 2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	9,72	14,07	14,07	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0
								Padaczka	ryczałt	3,2
Acidum valproicum + Natrii valproas	ValproLEK 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 0,333+0,145 g	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990619672	161 2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	16,63	22,9	22,9	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0
								Padaczka	ryczałt	3,2
Natrii valproas	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	100 tabl.	5909990042364	161 2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	56,16	70,33	70,33	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0
								Padaczka	ryczałt	3,56
Natrii valproas	Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	100 tabl.	5909990042371	161 2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	32,4	42,51	42,51	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0
								Padaczka	ryczałt	3,2
Natrii valproas	Orfiril 300 retard, tabl. retard, 300 mg	50 tabl.	5909990414413	161 2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	25,1	31,89	24,17	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	7,72
								Padaczka	ryczałt	10,92
Natrii valproas	Orfiril long 1000, minisaszetki, 1000 mg	50 minisasz.	5909990987719	161 2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	59,08	73,41	73,41	Padaczka	ryczałt	3,56
Natrii valproas	Orfiril long 150, kaps., 150 mg	50 kaps.	5909990987412	161 2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	12,53	16,62	12,09	Padaczka	ryczałt	7,73
Natrii valproas	Orfiril long 300, kaps., 300 mg	50 kaps.	5909990987511	161 2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	25,1	31,89	24,17	Padaczka	ryczałt	10,92

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Natrii valproas	Orfiril long 500, minisaszетки, 500 mg	50 minisasz.	5909990987610	161 2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postacie farmaceutyczne o przedłużonym uwalnianiu	35,1	44,43	40,28	Padaczka	ryczałt	7,35
Lamotriginum	Epitrigine 100 Mg, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990334766	163.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	24,84	31,91	28,72	Padaczka oporna na leczenie, Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	6,39
Lamotriginum	Epitrigine 25 Mg, tabl. powł., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990334742	163.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	6,21	8,62	7,18	Padaczka oporna na leczenie, Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	4,64
Lamotriginum	Epitrigine 50 Mg, tabl. powł., 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990334759	163.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	12,42	16,72	14,36	Padaczka oporna na leczenie, Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	5,56
Lamotriginum	Lamilept, tabl. , 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990038480	163.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	19,44	26,19	26,19	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	3,2
Lamotriginum	Lamilept, tabl. , 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990038565	163.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	9,72	13,86	13,86	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	3,2
Lamotriginum	Lamilept, tabl. , 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990038701	163.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	4,85	7,18	7,18	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	3,2
Lamotriginum	Lamitrin, tabl. , 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990346219	163.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	22,68	27,6	14,36	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	16,44
Lamotriginum	Lamitrin, tabl. , 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990346318	163.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	25,92	33,06	28,72	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	7,54
Lamotriginum	Lamitrin, tabl. , 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990346325	163.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	52,92	64,71	57,44	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	10,47
Lamotriginum	Lamitrin, tabl. , 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990354818	163.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie	12,96	15,78	7,18	Choroba afektywna dwubiegunowa, Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	11,8

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

				farmaceutyczne						
Lamotriginum	Lamotrix, tabl., 100 mg	90 tabl.	5909990961092	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	77,76	93,09	86,16	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	10,13
Lamotriginum	Lamotrix, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909991006419	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	8,59	11,16	7,18	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	7,18
Lamotriginum	Lamotrix, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909991006518	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	17,98	22,61	14,31	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	11,5
Lamotriginum	Lamotrix, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909991006617	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	25,92	33,06	28,72	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	7,54
Lamotriginum	Plexxo 100, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990972616	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	29,75	37,12	28,72	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	11,6
Lamotriginum	Plexxo 25, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909990972418	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	17,28	20,36	7,18	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	16,38
Lamotriginum	Plexxo 50, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990972517	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	21,6	26,45	14,36	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	15,29
Lamotriginum	Symla 100, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990045303	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	23,89	30,9	28,72	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	5,38
Lamotriginum	Symla 25, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909990045280	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	6,1	8,51	7,18	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	4,53
Lamotriginum	Symla 50, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990045266	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	12,31	16,6	14,36	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	5,44
Lamotriginum	Trogine, tabl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079292	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	6,21	8,62	7,18	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,64

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Lamotriginum	Trogine, tabl. , 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079339	163.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	12,42	16,72	14,36	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,56
Lamotriginum	Trogine , tabl. , 100 mg	30 tabl.	5909990079438	163.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	23,89	30,9	28,72	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,38
Lamotriginum	Trogine, tabl. , 200 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079483	163.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	54,62	66,51	57,44	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	12,27
Lamotriginum	Epitrigine 100 Mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990334940	163 2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	24,84	32,61	31,46	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,35
Lamotriginum	Epitrigine 25 Mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990334933	163 2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	6,21	8,97	7,87	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,3
Lamotriginum	Epitrigine 50 Mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990334957	163 2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	12,42	17,18	15,73	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,65
Lamotriginum	Lameptil S, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,025 g	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990224661	163 2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	8,37	11,26	7,87	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	6,59
Lamotriginum	Lameptil S, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,1 g	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990225149	163 2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	23,76	31,46	31,46	Padaczka oporna na leczenie, Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	3,2
Lamotriginum	Lameptil S, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,05 g	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990225170	163 2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	12,96	17,76	15,73	Padaczka oporna na leczenie, Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	5,23
Lamotriginum	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990787111	163 2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	7,41	8,36	1,57	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	8,36
Lamotriginum	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990787210	163 2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	16,2	19,56	7,87	Padaczka oporna na leczenie; Padaczka	ryczałt	14,89
Lamotriginum	Lamitrin S, tabl. do	30 tabl. (3	5909990787319	163 2, Lek	64,8	74,97	31,46	Padaczka oporna na leczenie;	ryczałt	46,71

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

	sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 100 mg	blist.po 10 szt.)		przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postaci farmaceutyczne				Padaczka		
Lamotryginum	Lamozor, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 25 mg	5 blist. po 10szt.	5909990057382	163 2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postaci farmaceutyczne	9,89	14,07	13,11	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	4,16
Lamotryginum	Lamozor, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg	5 blist. po 10szt.	5909990057566	163 2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postaci farmaceutyczne	39,59	50,67	50,67	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	3,2
Lamotryginum	Lamozor, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50 mg	5 blist. po 10szt.	5909990057597	163 2, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postaci farmaceutyczne	19,8	26,64	26,22	Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	3,62
Gabapentinum	Gabagamma 100, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909990714322	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	23,76	29,45	16,72	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	15,93
Gabapentinum	Gabagamma 300, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909990714452	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	70,2	83,06	50,17	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	36,09
Gabapentinum	Gabagamma 400, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990714605	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	86,4	101,62	66,89	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	37,93
Gabapentinum	Gabapentin Teva, tabl. powł., 600 mg	100 tabl.	5909990338542	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	82,3	99,89	99,89	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,56
Gabapentinum	Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg	100 tabl.	5909990338658	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	113,39	134,23	133,79	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,18
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909990339495	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	21,6	27,16	16,72	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	13,64
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990339600	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	53,62	66,88	66,88	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Gabapentinum	Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909990339709	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	39,17	50,17	50,17	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Gabapentinum	Gabatem, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909990676088	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	21,6	27,16	16,72	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	13,64

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Gabapentinum	Gabatem, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909990676170	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	64,8	77,34	50,17	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	30,37
Gabapentinum	Gabatem, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990676248	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	83,16	98,18	66,89	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	34,49
Gabapentinum	Gabatem, tabl. powł., 600 mg	100 tabl.	5909990768035	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	81	98,51	98,51	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,56
Gabapentinum	Gabatem, tabl. powł., 800 mg	100 tabl.	5909990768059	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	108	128,52	128,52	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	4,74
Gabapentinum	Neuran 100, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909990651535	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	21,38	26,93	16,72	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	13,41
Gabapentinum	Neuran 300, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909990651566	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	39,1	50,1	50,1	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Gabapentinum	Neuran 400, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990651603	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	52,92	66,13	66,13	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,2
Gabapentinum	Neuran 600, tabl. powł., 600 mg	100 tabl.	5909990055081	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	81	98,51	98,51	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	3,56
Gabapentinum	Neuran 800, tabl. powł., 800 mg	100 tabl. (blis.)	5909990651696	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	113,4	134,24	133,79	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	5,19
Gabapentinum	Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps.	5909990769216	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	42,37	49,17	16,72	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	35,65
Gabapentinum	Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps.	5909990769315	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	89,24	103,24	50,17	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	56,27
Gabapentinum	Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990769414	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	119,88	137,11	66,89	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	73,42
Gabapentinum	Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg	100 tabl.	5909991017422	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	147,84	169,36	100,34	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	72,58
Gabapentinum	Neurontin 800, tabl. powł., 800 mg	100 tabl.	5909991017521	165 0, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	141,5	164,03	133,79	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	34,98

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Gabapentinum	Symleptic, tabl. powł., 600 mg	100 tabl.	5909990678747	165 0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	90,48	108,57	100,34	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	11,79
Gabapentinum	Symleptic, tabl. powł., 800 mg	100 tabl.	5909990678792	165 0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	126,24	147,85	133,79	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	18,8
Gabapentinum	Symleptic, kaps. twarde, 100 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990685554	165 0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	26	31,83	16,72	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	18,31
Gabapentinum	Symleptic, kaps. twarde, 300 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990685561	165 0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	63,72	76,19	50,17	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	29,22
Gabapentinum	Symleptic, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990685660	165 0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	97,84	113,75	66,89	Padaczka oporna na leczenie	ryczałt	50,06

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu – leki przeciwpadaczkowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Amitriptylinum	Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg	60 tabl. (2 blist po 30 szt.)	5909991048914	183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe	7,02	8,41	3,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,23
								Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	5,3
Amitriptylinum	Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60 tabl. (2 blist po 30 szt.)	5909991049010	183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe	3,89	4,5	1,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,63
								Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,26
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps. (2 blist po 14 szt.)	5909990047895	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	25,92	32,98	25,54	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	15,1
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (2 blist po 14 szt.)	5909990047956	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	49,68	61,17	51,08	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	25,41

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Venlafaxinu m	Axyven, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 tabl. (2 blist po 14 szt.)	5909990660636	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	10,69	14,83	12,77	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	5,89
Venlafaxinu m	Axyven, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 tabl. (2 blist po 14 szt.)	5909990660643	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	21,71	28,52	25,54	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	10,64
Venlafaxinu m	Axyven, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 tabl. (2 blist po 14 szt.)	5909990660650	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	36,94	47,67	47,67	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	14,3
Venlafaxinu m	Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (2 blist po 14 szt.)	5909990494019	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	75,6	88,64	51,08	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	52,88
Venlafaxinu m	Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps. (2 blist po 14 szt.)	5909990493913	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	50,98	59,55	25,54	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	41,67
Venlafaxinu m	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909990715299	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	9,72	13,81	12,77	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	4,87
Venlafaxinu m	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990715350	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	18,9	25,54	25,54	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	7,66
Venlafaxinu m	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (2 blist po 14 szt.)	5909990715374	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	39,25	50,12	50,12	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	15,04
Venlafaxinu m	Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (4 blist po 7 szt.)	5909990721528	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	37,8	48,57	48,57	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	14,57
Venlafaxinu m	Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 tabl. (4 blist po 7 szt.)	5909990721498	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	11,88	16,1	12,77	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	7,16
Venlafaxinu m	Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 tabl. (4 blist po 7 szt.)	5909990721504	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	22,68	29,55	25,54	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	11,67
Venlafaxinu m	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909990691760	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	9,69	13,78	12,77	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	4,84
Venlafaxinu m	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909990691883	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	38,59	49,42	49,42	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	14,83
Venlafaxinu m	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990691906	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	18,06	24,64	24,64	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	7,39
Venlafaxinu m	Jarvis 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde,	30 kaps. (3 blist po 10 szt.)	5909990077359	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	22,68	29,76	27,36	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	10,61

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

	75 mg									
Venlafaxinu m	Lafactin, kaps., 37,5 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990673728	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	19,76	24,46	12,77	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	15,52
Venlafaxinu m	Lafactin, kaps., 75 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990673766	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	31,18	38,55	25,54	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	20,67
Venlafaxinu m	Lafactin, kaps., 150 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990673803	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	58,35	70,36	51,08	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	34,6
Venlafaxinu m	Olwexya, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt.	5909990663507	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	18,89	25,53	25,53	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	7,66
Venlafaxinu m	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990795789	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	12,96	19,24	19,24	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	5,77
Venlafaxinu m	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	98 kaps.	5909990795796	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	43,2	57,3	57,3	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	17,19
Venlafaxinu m	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909990795802	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	6,48	10,37	10,37	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	3,11
Venlafaxinu m	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	98 kaps.	5909990795819	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	22,14	31,23	31,23	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	9,37
Venlafaxinu m	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909990795826	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	22,68	32,55	32,55	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	9,77
Venlafaxinu m	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	98 kaps.	5909990795833	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	78,84	99,08	99,08	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	29,72
Venlafaxinu m	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990727490	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	11,34	15,52	12,77	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	6,58
Venlafaxinu m	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990727506	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	22,68	29,55	25,54	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	11,67
Venlafaxinu m	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990727520	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	45,36	56,59	51,08	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	20,83
Venlafaxinu m	Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (2 blist po 14 szt.)	5909990048106	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	54	65,75	51,08	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	29,99
Venlafaxinu m	Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps. (2 blist po 14 szt.)	5909990048397	187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne	21,06	27,83	25,54	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	9,95
Venlafaxinu	Symfaksin ER, kaps. o	20 kaps. (2	5909990048403	187.0, Leki	16,41	20,04	9,12	Choroby psychiczne lub	30%	13,66

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

m	przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	blister po 10 szt.)		przeciwdepresyjne - inne				upośledzenia umysłowe		
Venlafaxinu m	Velafax, tabl. , 37,5 mg	28 tabl. (2 blister po 14 szt.)	5909991093815	187.0, Lek przeciwdepresyjne - inne	17,6	22,17	12,77	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	13,23
Venlafaxinu m	Velafax, tabl. , 37,5 mg	56 tabl. (4 blister po 14 szt.)	5909991093822	187.0, Lek przeciwdepresyjne - inne	36,02	43,68	25,54	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	25,8
Venlafaxinu m	Velafax, tabl. , 75 mg	28 tabl. (2 blister po 14 szt.)	5909991093914	187.0, Lek przeciwdepresyjne - inne	32,62	40,09	25,54	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	22,21
Venlafaxinu m	Velafax, tabl. , 75 mg	56 tabl. (4 blister po 14 szt.)	5909991093921	187.0, Lek przeciwdepresyjne - inne	67,77	80,35	51,08	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	44,59
Venlafaxinu m	Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	28 kaps. (blister.)	5909990626670	187.0, Lek przeciwdepresyjne - inne	30,51	37,84	25,54	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	19,96
Venlafaxinu m	Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	28 kaps. (blister.)	5909990626724	187.0, Lek przeciwdepresyjne - inne	58,61	70,64	51,08	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	34,88
Venlafaxinu m	Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 kaps. (2 blister po 14 szt.)	5909990055982	187.0, Lek przeciwdepresyjne - inne	19,54	24,22	12,77	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	15,28
Venlafaxinu m	Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 kaps. (2 blister po 14 szt.)	5909990056279	187.0, Lek przeciwdepresyjne - inne	29,44	36,72	25,54	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	18,84
Venlafaxinu m	Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 kaps. (2 blister po 14 szt.)	5909990056293	187.0, Lek przeciwdepresyjne - inne	59,86	71,96	51,08	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	36,2
Venlafaxinu m	Venlabax MR 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps. (2 blister po 14 szt.)	5909990719327	187.0, Lek przeciwdepresyjne - inne	30	40,3	40,3	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	12,09
Venlafaxinu m	Venlabax MR 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps. (2 blister po 14 szt.)	5909990719259	187.0, Lek przeciwdepresyjne - inne	15	21,4	21,4	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	6,42
Venlafaxinu m	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990767601	187.0, Lek przeciwdepresyjne - inne	14,58	20,96	20,96	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	6,29
Venlafaxinu m	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909990767625	187.0, Lek przeciwdepresyjne - inne	25,92	35,98	35,98	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	10,79
Venlafaxinu m	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 kaps. (4 blister po 7 szt.)	5909990040971	187.0, Lek przeciwdepresyjne - inne	10,26	14,38	12,77	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	5,44
Venlafaxinu m	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 kaps. (4 blister po 7 szt.)	5909990040995	187.0, Lek przeciwdepresyjne - inne	19,98	26,68	25,54	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	8,8
Venlafaxinu m	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 kaps.	5909990424672	187.0, Lek przeciwdepresyjne - inne	39,96	50,86	50,86	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	15,26

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
gabapentyna	<p>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</p> <p>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</p> <p>Zgodnie z informacjami zaczerpniętymi z <i>Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.</i>, obecnie w Polsce w leczeniu bólu neuropatycznego refundacją ze środków publicznych objęte są: gabapentyna, amitryptylina oraz karbamazepina</p>	Brak uwag

Proponowany komparator wskazany przez wnioskodawcę stanowi jeden z aktualnych standardów leczenia w świetle rekomendacji klinicznych.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W procesie wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych. Odnaleziono zostało jedno pierwotne randomizowane badanie kliniczne (*podtyp II A*) spełniające kryteria włączenia do analizy (*Mishra 2012*). Próba kliniczna bezpośrednio porównuje efektywność kliniczną pregabaliny z gabapentyną, amitryptyliną i placebo u pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo pregabaliny w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym, w porównaniu z dowolnym komparatorem, w języku polskim lub angielskim. Nie zostały odnalezione przeglądy systematyczne, spełniające kryteria włączenia do analizy.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Z uwagi na ograniczenia czasowe Dział Weryfikacji Technologii Medycznych nie był w stanie przeprowadzić wyszukiwania własnego.

Podczas wyszukiwania i selekcji badań wtórnych, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w następujących bazach danych: Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*; CRD (*Center for Reviews and Dissemination*). Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*: przeglądy systematyczne *Cochrane* oraz inne przeglądy doniesień.

Podczas wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w następujących bazach danych: *Medline* przez *PubMed*; *Cochrane Library*, *EMBASE*; serwisy internetowe: *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)*, *SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering)*, *NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment)*, *CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)*, *INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)* oraz rejestry badań klinicznych <http://www.clinicaltrial.gov>.

Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła. Nie wykryte zostały błędy obniżające czułość zastosowanej strategii.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne, podczas którego nie zidentyfikowano innych badań. Agencja nie zidentyfikowała publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowanych po dacie złożenia wniosku (stan na dzień 28.06.2013 r.).

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym	nieadekwatna populacja: niezgodna z analizowanym wskazaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Interwencja	pregabalina (Lyrica®) w postaci kapsułki w dawce od 150 mg do 600 mg na dobę, podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. Leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg na dobę, podawanej w dwóch lub trzech dawkach podzielonych w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, po 3-7 dniach dawkę można zwiększyć do 300 mg na dobę, a następnie w zależności od potrzeby, po kolejnych 7 dniach do maksymalnej dawki 600 mg na dobę	nieadekwatna interwencja: dawka lub sposób podawania leku (pregabalina) niezgodny z ww. wskazaniem
Komparatory	gabapentyna, podawana doustnie w dawce od 900 mg/dobę do 3600 mg/dobę. Leczenie można też rozpocząć od podania 900 mg/dobę w trzech równych dawkach podzielonych. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na lek i tolerancji, dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę	

Punkty końcowe	poziom nasilenia bólu: wg skali wzrokowo-analogowej VAS, (<i>Visual Analogue Scale</i>), ból palący, ból przeszywający, upośledzenie czucia, allodynia, ocena sprawności pacjenta wg skali ECOG (<i>Eastern Co-operative Oncology Group</i>), satysfakcja z leczenia wg skali GSS (ang. <i>global satisfaction score</i>), rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych, działania niepożądane	nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki oraz nieadekwatny sposób przedstawienia danych np.: wyniki podawane w postaci współczynników korelacji, łącznie dla różnych dawek omawianego leku; badania wtórne; publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych
Typ badań	badania <i>head-to-head</i> z grupami równoległymi; badania typu RCT	brak grupy kontrolnej; brak randomizacji

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

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

Do analizy efektywności klinicznej włączono także 2 badania obserwacyjne *Toelle 2012* oraz *Manas 2011* oceniające zastosowanie pregabaliny w praktyce klinicznej w populacji pacjentów z neuropatycznym bólem nowotworowym. Ponadto, przedstawiono 2 case reports (*Dzierżanowski 2010* i *Ciałkowska-Ryż 2012*), opisujące pacjentów z nowotworem oraz jedno randomizowane otwarte badanie *Raptis 2013*, porównujące pregabalinę z fentanylem (lek przeciwbólowy z grupy opioidów) w populacji z neuropatycznym bólem nowotworowym.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<i>Mishra 2012</i> <u>Źródła finansowania:</u> Institute Research Grant of All India Institute of Medical Sciences	Badanie jednośrodkowe (ośrodek w Indiach), randomizowane, podwójnie zaślepienie, okres obserwacji 4 tygodnie, nie podano informacji na temat hipotezy badawczej	pregabalina gabapentyna, amitrypilina, placebo PGB w dawce 150 mg/dzień przez pierwszy tydzień, następnie dawkę zwiększano w tygodniowych odstępach: 300 mg/dzień (2 tydzień), 600 mg/dzień (3 tydzień), w dwóch dawkach podzielonych; doustnie GBP w dawce 900 mg/dzień przez pierwszy tydzień w dawkach podzielonych, następnie dawkę zwiększano w tygodniowych odstępach: 1200 mg/dzień (2 tydzień), 1800 mg/dzień (3 tydzień) w 3 równych dawkach podzielonych, doustnie	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z nowotworowym bólem neuropatycznym <u>Kryteria wykluczenia:</u> niestabilna choroba układu sercowo-naczyniowego, choroby układu oddechowego, choroby wątroby lub schorzenia hematologiczne lub zaburzenia psychiczne, nadużywanie leku <u>Liczebność grup:</u> 30 PGB, 30 GBP Z badania nie utracono żadnego pacjenta z powodu działań niepożądanych	Poziom nasilenia bólu: wg skali wzrokowo-analogowej VAS (<i>Visual Analogue Scale</i>); Poziom satysfakcji z leczenia wg skali GSS (ang. <i>global satisfaction score</i>); Ból palący; Allodynia; Upośledzenie czucia (dyszesteza); Ból przeszywający; Ocena sprawności pacjenta wg skali ECOG (<i>Eastern Co-operative Oncology Group</i>); Zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę- <i>sparing effect</i> ; Działania niepożądane skategoryzowane według stopnia nasilenia: od łagodnego do ciężkiego Rezygnacje z badania z powodu działań

				niepożądanych
--	--	--	--	---------------

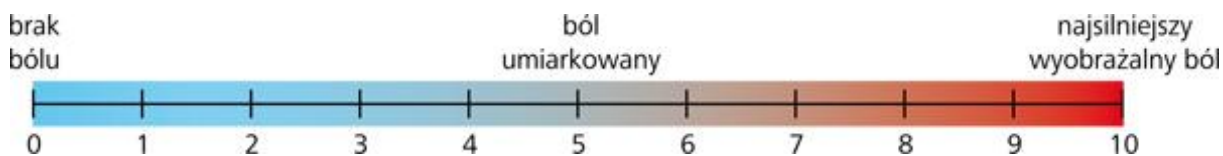
Tabela 12. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

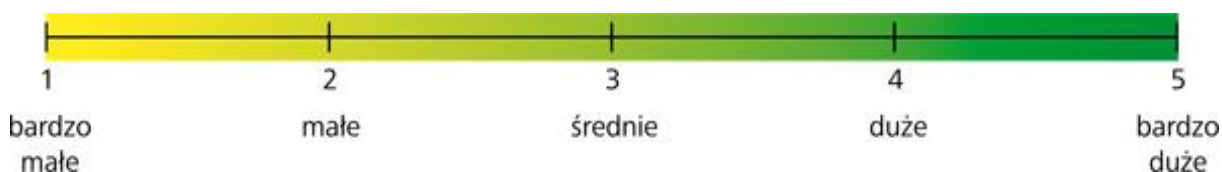
Tabela 13. Skala sprawności ECOG

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

Rysunek 1. Skala numeryczna (NRS - Numerical Rating Scale)



Rysunek 2. Skala słowna (VRS - Verbal Rating Scale) – skala Likkerta



Rysunek 3. Skala wzrokowo-analogowa (VAS - Visual Analogue Scale)



Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
Kwestionariusz jakości snu Pittsburgh (PSQI - Pittsburgh Sleep Quality Index)	Skala mierzy jakość snu pacjenta, oceniając jakość jego snu z ostatniego miesiąca
MOS Scale (Medical Outcomes Study Sleep Scale)	Skala mierzy jakość snu pacjenta, oceniając jakość jego snu z ostatniego tygodnia
Kwestionariusz do oceny jakości życia SF 12: komponent fizyczny i psychiczny (SF 12 PCI and MCS, Short Form Survey Instrument: physical and mental component summary)	Skala mierzy jakość snu pacjenta
Skala LANSS (The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale)	Skala mierzy jakość snu pacjenta

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration. Dodatkowo, badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg Jadad. Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE.

W badaniu Mishra 2012 losowy przydział do grup terapeutycznych przeprowadzono z zastosowaniem komputerowo generowanej listy randomizowanej. Badanie podwójnie zaślepienie. Wszystkie analizowane leki przygotowane były w postaci żelowych kapsulek. Procedura dotycząca analizowanej interwencji była utajona przed farmaceutą, który przygotowywał leki. Nie podano informacji na temat hipotezy badawczej. Brak wystarczających danych w celu stwierdzenia czy analiza ITT została zachowana (dla punktów końcowych: poziom nasilenia bólu w skali VAS, ból przeszywający, allodynia oraz zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę, wyniki zostały przedstawione na populację ITT – podejście konserwatywne).

Opisane zostały liczebności pacjentów z podziałem na poszczególne grupy.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił jakościową syntezę wyników, która była czytelna. W analizie wnioskodawcy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych.

Ograniczenia wg wnioskodawcy

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

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

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

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

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

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

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

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

W badaniu Mishra 2012 nie uwzględniono szczegółowych informacji na temat charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badania. Podano wyłącznie informacje, że do badania włączono pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym oraz przedstawiono wyłącznie dane wyjściowe dotyczące cech klinicznych pacjenta (ocena bólu). Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [2] analizowaną populację mają stanowić dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym. Zatem populacja przedstawiona w próbie klinicznej Mishra 2012 zawiera się w ww populacji docelowej.

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

Ograniczenia wyników wg wnioskodawcy

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne.

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

Dla punktów końcowych: poziom nasilenia bólu w skali VAS, ból przeszywający oraz upośledzenie czucia (dyzestezja), autorzy raportu postanowili przedstawić wyniki uwzględniając populację ITT (podejście konserwatywne). Dla pozostałych punktów końcowych nie przedstawiono wystarczających (precyzyjnych)

danych umożliwiającą przeprowadzenie dodatkowych obliczeń statystycznych. Wyniki dotyczące analizowanych punktów końcowych przedstawiono w sposób opisowy.

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

Ograniczeniem badania była wielkość jego populacji. 30 dorosłych pacjentów przydzielono losowo do grupy stosującej pregabalinę a 30 pacjentów do grupy otrzymującej gabapentynę. Uważa się, że jest to względnie mała liczba pacjentów, pozwalająca na ekstrapolowanie wyników otrzymanych dla tej grupy na populację generalną oraz wyciąganie rzetelnych wniosków. Ponadto, okres obserwacji badania wynosił tylko 4 tygodnie. Mając powyższe na uwadze, iż przedstawiony czas w badaniu Mishra 2012 jest niewystarczający do oceny skuteczności leku Lyrica® oraz liczba pacjentów w badaniu RCT była niewielka dodatkowo w dyskusji uwzględniono, dane z dwóch badań obserwacyjnych o dłuższym horyzoncie czasowym: 6 tygodni (345 pts) Toelle 2012 oraz 8 tygodni (N=162) Manas 2011.

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

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

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

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

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

Ograniczenia wg analityków

W badaniu randomizowanym włączonym do analizy klinicznej wnioskodawcy, nie przedstawiono pełnych informacji dotyczących populacji – jaki % stanowili mężczyźni, jaki kobiety, nie przedstawiono wieku pacjentów, jak również informacji z jakiej populacji pochodziła grupa włączona do badania (czy byli to rodowici mieszkańcy Indii czy też nie, tereny wiejskie, miejskie). Kwestią dyskusyjną jest odniesienie wyników do populacji polskiej.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

W badaniu przedstawionym w analizie klinicznej dla części wyników nie podano liczby pacjentów (N). W związku z czym autorzy raportu zdecydowali się przedstawić wyniki uwzględniając populację ITT (podejście konserwatywne).

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – różnica średnich wartości poziomu nasilenia bólu w oparciu o skalę VAS (okres obserwacji 4 tyg.)

Punkt końcowy	N		Średnia końcowa wartość w skali VAS, (SD)		Różnica średnich końcowych* (95% CI)
	PGB	GBP	PGB	GBP	
Poziom nasilenia bólu wg skali VAS	30	30	2,5 (0,70)	3,07 (0,80)	-0,57 (-0,95; -0,19)

W grupie pacjentów leczonych pregabalina odnotowano mniejszy poziom nasilenia bólu niż w grupie otrzymującej gabapentynę. Różnica średnich końcowych wartości poziomu nasilenia bólu w skali VAS jest istotna statystycznie na korzyść pregabaliny.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności (okres obserwacji 4 tyg.)

Punkt końcowy	n/N (%)*		OR (95% CI)*	RR* (95% CI)*	NNT (95% CI)*
	PGB	GBP			
Ból przeszywający	1/30 (3,3)	8/30 (26,7)	0,09 (0,002; 0,82)	0,13 (0,02; 0,70)	5 (3; 17)
Upośledzenia czucia (dyzestezja)	2/30 (6,7)	10/30 (33,3)	0,14 (0,01; 0,80)	0,2 (0,05; 0,72)	4 (3; 15)
Zmniejszenie zapotrzebowania na morfinę	5/30 (16,7)	10/30 (33,3)	0,4 (0,09; 1,56)	-	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Mniejszy odsetek pacjentów, u których odnotowano ból przeszywający po 4 tygodniach obserwacji był w grupie otrzymującej PGB (3,3%) w porównaniu do grupy leczonej GBP (26,7%). Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi 0,09 – uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczony iloraz szans wystąpienia upośledzenia czucia (dyzestezji) wynosi 0,14 co oznacza, iż szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie pregabaliny stanowi 14% tej szansy w grupie gabapentyny. Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej pregabaliny. Prawdopodobieństwo wystąpienia bólu przeszywającego w grupie pregabaliny podawanej przez 3 tygodnie stanowi 20% tego prawdopodobieństwa w grupie gabapentyny.

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

W przypadku punktu końcowego allodynia nie zamieszczono informacji odnośnie pacjentów poddanych ocenie. Przyjęcie konserwatywnego podejścia, zakładającego uwzględnienie wszystkich zrandomizowanych pacjentów, oznaczałoby, że punkt końcowy wystąpił u mniej niż 1 pacjenta. A więc bez podania liczby analizowanych pacjentów niemożliwe jest oszacowanie liczby pacjentów, u których analizowany punkt końcowy wystąpił. W związku z powyższym nie było możliwe przeprowadzenie obliczeń statystycznych. Wyniki zostały przedstawione w sposób opisowy.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – odsetek pacjentów z allodynią (po 4 tyg. okresie obserwacji)

Punkt końcowy	Interwencja	% pacjentów z allodynią/bólem palącym podczas 1 wizyty	% pacjentów z allodynią/bólem palącym podczas 4 wizyty
Allodynia	PGB	2,80	1,13
	GBP	2,47	0,97
Ból palący	PGB	4,87	1,37
	GBP	4,0	1,47

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

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

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia, ogólny stan pacjenta oraz poziom satysfakcji z leczenia

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

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Działania niepożądane zaczerpnięte z Charakterystyki Produktu Leczniczego Lyrica:

Bardzo często: zawroty głowy, senność.

Często: zwiększenie apetytu, nastrój euforyczny, splątanie, drażliwość, zmniejszone libido, dezorientacja, bezsenna, ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenia, zaburzenia mowy, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, uspokojenie, zaburzenia równowagi, letarg, bóle głowy, nieostre widzenie, podwójne widzenie, zawroty głowy, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcie, wzdęcia, zaburzenia erekcji, zaburzenia chodu, uczucie podobne do występującego po spożyciu alkoholu, zmęczenie, obrzęki obwodowe, obrzęki, zwiększenie masy ciała.

Tabela 19. Rezygnacje z leczenia z powodu działań niepożądanych oraz działania niepożądane w badaniu Mishra 2012

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

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W wyniku przeszukania własnego stron internetowych, na których publikowane są informacje dotyczące bezpieczeństwa leków (URPL, EMA i FDA), nie zostały odnalezione dodatkowe komunikaty oraz ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku, które nie zostałyby uwzględnione przez wnioskodawcę.

Na stronie FDA zidentyfikowano alert dotyczący bezpieczeństwa stosowania leków przeciwpadaczkowych. Przeprowadzone badania oceniające leki przeciwpadaczkowe wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. FDA na podstawie tego przeglądu wydało ostrzeżenie, aby wszyscy producenci leków przeciwpadaczkowych (w tym pregabaliny) zamieszczali informacje na temat wystąpienia potencjalnego ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Wszystkich pacjentów, którzy aktualnie przyjmują leki przeciwpadaczkowe (niezależnie od wskazania) należy monitorować, jeśli zauważono u nich zmiany w zachowaniu, które mogą wskazywać na pojawienie się lub nasilenie myśli samobójczych lub zachowań samobójczych lub depresji.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej pregabaliny w porównaniu z gabapentyną w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.

Do analizy klinicznej włączone zostało jedno pierwotne randomizowane badanie kliniczne (Mishra 2012), porównujące pregabalinę z gabapentyną. Okres obserwacji wynosił 4 tygodnie. Badanie ocenione zostało za pomocą skali Jadad, uzyskując 4 punkty.

W grupie pacjentów leczonych pregabalina odnotowano mniejszy poziom nasilenia bólu niż w grupie otrzymującej gabapentynę, jak również mniejszy odsetek pacjentów, u których odnotowano ból przeszywający po 4 tygodniach obserwacji był w grupie otrzymującej PGB (3,3%) w porównaniu do grupy leczonej GBP (26,7%) (wyniki istotne statystycznie).

Szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie pregabaliny stanowi 14% tej szansy w grupie gabapentyny (wynik istotny statystycznie). Prawdopodobieństwo wystąpienia bólu przeszywającego w grupie pregabaliny podawanej przez 3 tygodnie stanowi 20% tego prawdopodobieństwa w grupie gabapentyny.

W obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowano zmniejszenie odsetka pacjentów z allodynią po 4 wizycie. Nieznacznie większy spadek odnotowano w grupie GBP (0,97%). Odnotowano w obu grupach terapeutycznych znaczący spadek pacjentów z bólem palącym po 4 tygodniach obserwacji. Nieznacznie mniej pacjentów z bólem palącym wystąpiło w grupie PGB (1,37%) w porównaniu do grupy leczonej GBP (1,47%).

Ocena sprawności pacjenta wg skali ECOG: po zakończeniu leczenia (wizyta 4) największą poprawę w punktacji w skali ECOG odnotowano w grupie leczonej PGB i była znamienne statystycznie w porównaniu do grupy leczonej GBP ($p=0,001$).

Ocena satysfakcji z leczenia wg skali GSS: poziom satysfakcji z leczenia był porównywalny pomiędzy grupami terapeutycznymi po 1 tygodniu leczenia. Po 4 wizycie największą poprawę w skali GSS zarejestrowano w grupie PGB.

Działania niepożądane występujące bardzo często (na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Lyrica) to zawroty głowy oraz senność.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym. Przeszukano następujące bazy danych:

- *Medline przez PubMed,*
- *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),*

oraz serwisy internetowe:

- *NICE (National Institute for Clinical Excellence),*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

Włączanie i wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o kryteria zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecności oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono opublikowanych analiz farmakoekonomicznych oceniających opłacalność stosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym, nawet pomimo rozszerzenia populacji. Nie stwierdzono błędów w zakresie wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz sposobu selekcji badań.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem opracowania była ocena opłacalności zastosowania pregabaliny (preparat Lyrica) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym w porównaniu z gabapentyną.

Technika analityczna

Ocenę opłacalności stosowania pregabaliny (preparat Lyrica) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym wykonano w ramach:

- Analizy kosztów-konsekwencji, będącej zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji współczynnika użyteczności kosztów (ICUR);
- Analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR.

Porównywane interwencje

Uwzględniając istniejącą polską praktykę kliniczną, częstość stosowania, koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego komparatorem odpowiednim dla ocenianej interwencji (pregabalina) uwzględnionym w analizie wnioskodawcy jest gabapentyna.

Perspektywa

Analizę koszty-użyteczność przeprowadzono w dwóch wariantach: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

Przyjęto [REDAKTOWANO] horyzont czasowy analizy, [REDAKTOWANO]

Dyskontowanie

Z uwagi na fakt, iż horyzont niniejszej analizy ekonomicznej nie przekracza roku, nie uwzględniono rocznej stopy dyskontowej zarówno w odniesieniu do kosztów jak i wyników zdrowotnych.

Koszty

W analizie kosztów uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty terapii z udziałem pregabaliny (preparat Lyrica);
- Koszty terapii z udziałem gabapentyny;
- Koszty leczenia hospicyjnego.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, gdyż zgodnie z badaniami włączonymi do analizy klinicznej, oceniana interwencja rzadko wywołuje działania niepożądane, co pozwala wnioskować o dobrym profilu bezpieczeństwa preparatu Lyrica.

Model

Dane dotyczące skuteczności

W procesie wyszukiwania odnaleziono 1 pierwotne randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznej: *Mishra 2012*. Głównym punktem końcowym analizowanym w badaniu *Mishra 2012* był stopień nasilenia bólu oceniany za pomocą skali wzrokowo-analogowej VAS (ang. *Visual Analogue Scale*). W badaniu *Mishra 2012* wykazano brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wartości wyjściowych nasilenia bólu w skali VAS pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi. W związku z powyższym w analizie wnioskodawcy w oparciu o dane na temat średnich wartości nasilenia bólu wyznaczonych na 1 wizycie w grupach pacjentów leczonych pregabalina i gabapentyną wyznaczono wspólną dla porównywanych interwencji średnią wyjściową wartość nasilenia bólu mierzonego za pomocą skali VAS wynoszącą 7,3650. [REDAKTOWANO]

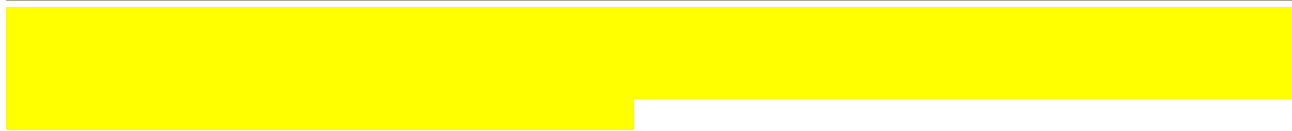


Tabela 20.

Kod	Nazwa	Cena				Wzrost
		1	2	3	4	



Koszty terapii z udziałem pregabaliny

Tabela 21. Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Lyrica

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Poziom odpłatności	Odpłatność ryczałtowa
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa

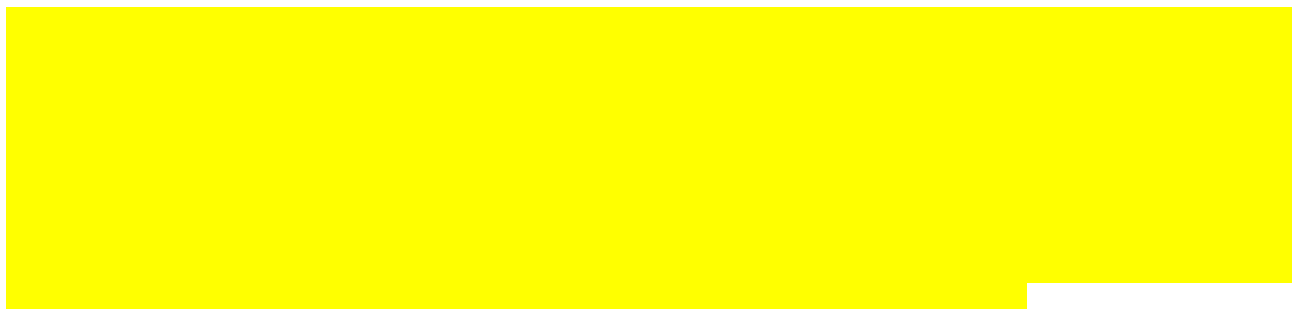


Tabela 22.

Preparat	Dawkowanie	Liczba opakowań	Kwota refundacji NFZ/opak [PLN]	Cena detaliczna/opak [PLN]	Koszty terapii/pacjent/horyzont analizy [PLN]	
					persp. NFZ	persp. wspólna
Neuran 300, kapsułki twarde, 300 mg, 100 kaps	900 mg/3x	1	46,45	50,16	109,45	116,36
	1200 mg/3x	1	63,00	66,20		
Neuran 400, kapsułki twarde, 400 mg, 100 kaps	900 mg/3x	1	46,45	50,16	109,45	116,36
	1200 mg/3x	1	63,00	66,20		

Koszty terapii z udziałem gabapentyny

W analizie podstawowej wybrano dwa opakowania preparatu zawierającego gabapentynę: Neuran 300, kapsułki twarde 300 mg, 100 kaps. oraz Neuran 400, kapsułki twarde 400 mg, 100 kaps. (preparaty gabapentyny najtańsze z punktu widzenia pacjenta oraz dostosowane dawką do uwzględnionego w analizie schematu dawkowania zaczerpniętego z badania *Mishra 2012*). Cenę na rok 2014 ustalono według założeń, które nie budzą zastrzeżeń analityków Agencji. Podobnie jak w przypadku pregabaliny, efekty zdrowotne dla ramienia gabapentyny zaczerpnięto z randomizowanego badania klinicznego *Mishra 2012*, stąd dawkowanie gabapentyny przyjęto jako równe dawkowaniu zastosowanemu w powyższym badaniu (1 tydzień: 900 mg gabapentyny/doba w trzech dawkach podzielonych; 2 tydzień: 1200 mg gabapentyny/doba w trzech dawkach podzielonych; 3 tydzień: 1800 mg gabapentyny/doba w trzech dawkach podzielonych). W celu odzwierciedlenia rzeczywistych kosztów terapii z udziałem gabapentyny, zużycie powyższego leku wyznaczono w oparciu o liczbę opakowań, które pacjent musi zakupić by pokryć zapotrzebowanie w okresie (27 300 mg gabapentyny = 7*900mg+7*1200mg+7*1800mg).

Tabela 23. Zużycie zasobów i koszty terapii z udziałem gabapentyny w rozważanym horyzoncie analizy podstawowej

Preparat	Całkowita dawka gabapentyny/horyzont analizy [mg]	Liczba zużytych opak/horyzont analizy	Kwota refundacji NFZ/opak [PLN]	Cena detaliczna/opak [PLN]	Koszty terapii/pacjent/horyzont analizy [PLN]	
					persp. NFZ	persp. wspólna
rok 2013						
Neuran 300, kapsułki twarde, 300 mg, 100 kaps	27 300 mg (=7*900 mg+7*1200 mg+7*1800 mg)	1	46,45	50,16	109,45	116,36
Neuran 400, kapsułki twarde, 400 mg, 100 kaps		1	63,00	66,20		
rok 2014 i kolejne lata						
Neuran 300, kapsułki twarde, 300 mg, 100 kaps	27 300 mg (=7*900 mg+7*1200 mg+ 7*1800 mg)	1	46,02	49,72	108,44	115,35

Preparat	Całkowita dawka gabapentyny/horyzont analizy [mg]	Liczba zużytych opak/horyzont analizy	Kwota refundacji NFZ/opak [PLN]	Cena detaliczna/opak [PLN]	Koszty terapii/pacjent/horyzont analizy [PLN]	
					persp. NFZ	persp. wspólna
Neuran 400, kapsułki twarde, 400 mg, 100 kaps		1	62,42	65,62		

Źródła danych: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r.; Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696; *Mishra 2012*

Koszty leczenia hospicyjnego



Tabela 24.

Użyteczności stanu zdrowia

W celu odnalezienia wartości użyteczności uzależnionych od natężenia bólu w populacji pacjentów z neuropatycznym bólem spowodowanym procesem nowotworowym przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych *Medline* przez *PubMed*, *CRD* oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry*. Nie odnaleziono badań odpowiadających wnioskowanej populacji chorych, w związku z czym zgodnie z opinią eksperta nie ograniczono się do populacji pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym, a jedynie do populacji pacjentów z bólem neuropatycznym (np. bolesna neuropatia cukrzycowa, nerwoból po przebytych pólpaściu). Ostatecznie do analizy wykorzystano dane obrazujące zależność pomiędzy natężeniem bólu a użytecznościami zaczerpniętymi z publikacji *Gordon 2012* oraz *Prettyjohns 2012*. Wybrane użyteczności (wartości użyteczności odpowiadające natężeniu bólu w skali VAS najbardziej zbliżonemu do nasilenia bólu wyznaczonego na podstawie badania *Mishra 2012*) podzielono przez liczbę dni w roku kalendarzowym, przyjętą na poziomie 365.

Wykres 1.Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych obserwacyjnych badań klinicznych oceniających skuteczność porównywanych interwencji w rozważanej populacji pacjentów.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym w populacji dorosłych pacjentów paliatywnych. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono opublikowanych analiz farmakoekonomicznych oceniających opłacalność stosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym jak również w populacji szerszej niż wskazana we wniosku o refundację, czyli obejmującej również pacjentów z nowotworowym bólem neuropatycznym. Z tego powodu nie było możliwości porównania wyników niniejszej analizy z wynikami odnalezionych analiz farmakoekonomicznych.

Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono prostą analizę wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, niepewnych parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy użyteczności kosztów.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych. Rozważono wpływ jednoczesnej zmiany krytycznych wartości parametrów modelu, przy których następuje znaczne zmniejszenie („scenariusz optymistyczny”) oraz zwiększenie („scenariusz pesymistyczny”) wartości kosztu inkrementalnego oraz inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność (ICUR).

Ograniczenia według wnioskodawcy



4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Przyjęto [redacted] horyzont czasowy i prawidłowo uzasadniono wybór

Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Agencja przeprowadziła walidację zewnętrzną modelu poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu. Wartości wejściowe kalkulatora zgadzają się z wartościami znajdującymi się w analizie wnioskodawcy, jak również wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami. Kluczowe założenia przyjęte w modelu wnioskodawcy są prawidłowe.

Nie stwierdzono błędów w kluczowych założeniach modelu dotyczących różnicy efektu klinicznego, użyteczności stanów zdrowia i kosztów w kontekście ich zasadności, aktualności, wiarygodności i zasadności wyboru. Nie stwierdza się uchybień w zakresie wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę.

Prosta analiza wrażliwości [redacted] przeprowadzona w celu zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania pregabaliny z gabapentyną, wykazała generalnie stabilność wyników. W ramach ww. analizy oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy użyteczności kosztów.

Tabela 26. [redacted]

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

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

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania pregabaliny z gabapentyną w [redacted] horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Pregabalina	Gabapentyna
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	[redacted]	[redacted]

Tabela 28. Zestawienie kosztów dla porównania pregabaliny z gabapentyną w [redacted] horyzoncie czasowym

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

[redacted]

Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy: [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	

Tabela 30. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy: [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 zł/QALY cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Lyrica wynosi:

Tabela 31. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 32. [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]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki prostej analizy wrażliwości ([REDACTED] perspektywa NFZ)

Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości pregabalina vs gabapentyna – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy [REDACTED]. Perspektywa NFZ [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Największe zmiany w stosunku do wyników analizy podstawowej uzyskano przy uwzględnieniu następujących parametrów:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wyniki prostej analizy wrażliwości ([redacted], perspektywa wspólna – NFZ i pacjent)

Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości pregabalina vs gabapentyna – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy [redacted]. Perspektywa wspólna [redacted]

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Największy wzrost wartości ICUR w stosunku do analizy podstawowej uzyskano przy uwzględnieniu następujących parametrów:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki prostej analizy wrażliwości ([Redacted] perspektywa NFZ)

Tabela 35. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości pregabalina vs gabapentyna – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy [Redacted]. Perspektywa NFZ [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Największe zmiany w stosunku do wyników analizy podstawowej uzyskano przy uwzględnieniu następujących parametrów:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki prostej analizy wrażliwości ([Redacted] perspektywa wspólna)

Tabela 36. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości pregabalina vs gabapentyna – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy [Redacted]. Perspektywa wspólna [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wzrost wartości ICUR w stosunku do analizy podstawowej uzyskano przy uwzględnieniu następujących parametrów:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Przedmiotem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności zastosowania produktu leczniczego Lyrica (pregabalina) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym. Porównywane interwencje stanowiły pregabalina i gabapentyna. Przeprowadzono analizę kosztów–konsekwencji oraz kosztów–użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy z uwzględnieniem [REDACTED] horyzontu czasowego. W wyniku analizy podstawowej [REDACTED] przedstawiono parametr ICUR o wartości: [REDACTED]

[REDACTED] przedstawiono parametr ICUR o wartości: [REDACTED]

Przyjmując granicę opłacalności na poziomie 105 801 PLN/QALYG należy uznać, że stosowanie pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym w populacji dorosłych pacjentów leczonych paliatywnie stanowi strategię efektywną kosztowo w porównaniu do stosowania gabapentyny, gdy miarą efektu jest QALYG zarówno w odniesieniu do perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej. [REDACTED]

Niepewność wyników uwzględnionych w analizie wrażliwości [REDACTED]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym. Powyższa populacja dotyczy wyłącznie pacjentów leczonych paliatywnie, w schyłkowej fazie życia. Wielkość badanej populacji oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących populacji osób dorosłych (powyżej 18 roku życia) w Polsce, a także danych epidemiologicznych na temat chorób nowotworowych, częstości występowania bólu wśród pacjentów w

schyłkowym okresie choroby nowotworowej oraz częstości występowania bólu z komponentą neuropatyczną u pacjentów paliatywnych.

Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji pregabaliny (produkt leczniczy Lyrica) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz, w związku z dopłatą pacjenta, także z perspektywy świadczeniobiorcy. Wybór perspektywy podyktowany jest sposobem finansowania leków znajdujących się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji preparatu Lyrica®, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym, przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego (lata 2013–2015), przyjmując, że rok 2013 będzie pierwszym rokiem refundacji przedmiotowego produktu leczniczego. Założono, że uwzględniony w analizie horyzont czasowy jest wystarczający do uzyskania stabilizacji na rynku leków.

Kluczowe założenia

Tabela 37. Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Lyrica

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Poziom odpłatności	Odpłatność ryczałtowa
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa

Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji, produkt leczniczy Lyrica (pregabalina) spełnia wszystkie wymagane kryteria niezbędne do klasyfikacji leku do odpłatności ryczałtowej i utworzenia nowej grupy limitowej.

Na podstawie zebranych danych oszacowano procentowy udział leków przeciwdrgawkowych stosowanych przez pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym (gabapentyna, pregabalina oraz karbamazepina) w całkowitej sprzedaży leków przeciwdrgawkowych w tej grupie chorych zakładając, że gabapentyna, pregabalina oraz karbamazepina pokryją 100% zapotrzebowania na koanalgetyki z tej grupy leków.

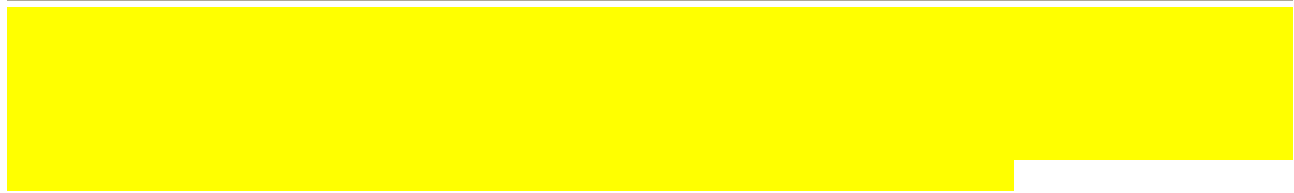
Tabela 38.

W celu oszacowania udziałów leków przeciwdrgawkowych w rynku w scenariuszu nowym wykorzystano udziały w rynku przyjęte w scenariuszu istniejącym – do sierpnia 2013 roku włącznie oraz prognozy wielkości sprzedaży produktu leczniczego Lyrica po wprowadzeniu jego refundacji od września 2013 roku (dane udostępnione przez producenta, firmę Pfizer Polska Sp. z o. o.). Zgodnie z opinią ekspertów medycznych przyjęto założenie, że preparat Lyrica będzie przejmował udziały leków zawierających substancję czynną: gabapentyna, natomiast udziały preparatów zawierających karbamazepinę w rozważanym horyzoncie czasowym analizy pozostaną na niezmienionym poziomie w porównaniu do stanu z roku 2012.

Tabela 39.

Koszty

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia uwzględniono koszty leków zawierających w swoim składzie gabapentynę, pregabalinę i karbamazepinę (leki z grupy przeciwdrgawkowych stosowane u pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanych procesem nowotworowym). Założono, że koszty leków przeciwbólowych stosowanych w rozważanej populacji zgodnie z drabiną analgetyczną WHO są jednakowe dla pacjentów stosujących wyżej wymienione koanalgetyki, stąd nie zostały one uwzględnione w analizie. Pacjenci z rozważanej populacji to chorzy leczeni paliatywnie w schyłkowej fazie życia, przebywający w hospicjach (stacjonarnych bądź domowych).



Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Ministerstwa Zdrowia (Obwieszczeń Ministra Zdrowia), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Dzienny koszt terapii z udziałem uwzględnianych leków oparto na wielkościach DDD zaczerpniętych ze strony internetowej WHO. Ceny hurtowe leków w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy obliczono zgodnie z marżami obowiązującymi według Ustawy o refundacji.

Tabela 40. Koszty preparatu Lyrica - scenariusz „istniejący”

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 41. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Tabela 42. Koszty jednostkowe gabapentyny

Substancja czynna	DDD [mg]	Rok	Średnia ważona cena detaliczna za DDD [PLN]	Średnia ważona odpłatność NFZ za DDD [PLN]	Średnia ważona odpłatność pacjenta za DDD [PLN]
Gabapentyna	1 800	2012	3,75	2,40	1,35
		2013	3,61	2,81	0,80
		2014*	3,58	2,79	0,80

Tabela 43. Koszty jednostkowe karbamazepiny

Substancja czynna	DDD [mg]	Rok	Średnia ważona cena detaliczna za DDD [PLN]	Średnia ważona odpłatność NFZ za DDD [PLN]	Średnia ważona odpłatność pacjenta za DDD [PLN]
Karbamazepina	1 000	2012	1,31	0,68	0,63
		2013	1,30	0,81	0,49
		2014*	1,28	0,80	0,48

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby miesięcznych pacjento-terapii. Jako liczbę pacjento-terapii rozumiemy liczbę pacjentów skorygowaną o średni czas terapii lekami przeciwdrgawkowymi (przedstawiony w miesiącach), i tak np. 1 pacjento-terapia równoznaczna jest z terapią jednego pacjenta trwającą jeden miesiąc.

Uwzględniając wyżej przedstawione dane oraz kalkulacje dotyczące liczby dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym w Polsce oszacowano liczbę pacjento-terapii lekami z grupy przeciwdrgawkowych, a następnie uwzględniając udziały w rynku rozpatrywanych substancji czynnych obliczono liczbę pacjento-terapii przypadającą odpowiednio na pregabalinę, gabapentynę i karbamazepinę w rozważanym horyzoncie czasowym w analizowanych scenariuszach sytuacyjnych.

Tabela 44.

Liczbę miesięcznych pacjento-terapii w scenariuszu nowym oszacowano dla poszczególnych substancji czynnych z grupy leków przeciwdrgawkowych przy założeniu scenariusza nowego. Wartości obliczono, jako iloczyn średniej liczby pacjento-terapii lekami przeciwdrgawkowymi oraz wielkości udziałów w rynku rozważanych leków, tj. pregabaliny, gabapentyny i karbamazepiny dla badanego horyzontu czasowego przy założeniu scenariusza nowego.

Tabela 45.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Nie otrzymano danych z NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	

Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?		
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Tabela 48. [Redacted]

[Redacted]							
[Redacted]							

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]					[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]					[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]					[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]					[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W ramach analizy wrażliwości rozważano zmianę następujących parametrów:

[Redacted text block]

W analizie [Redacted] największe zmiany wydatków inkrementalnych budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w stosunku do wyników analizy podstawowej uzyskano przy uwzględnieniu następujących założeń analizy wrażliwości:

[Redacted text block]

W analizie [Redacted] największe zmiany wydatków inkrementalnych budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w stosunku do wyników analizy podstawowej uzyskano przy uwzględnieniu następujących założeń analizy wrażliwości:

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie [REDACTED] największe zmiany wydatków inkrementalnych budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w stosunku do wyników analizy podstawowej uzyskano przy uwzględnieniu następujących założeń analizy wrażliwości:

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny spadek (scenariusz minimalny) lub wzrost (scenariusz maksymalny) wydatków inkrementalnych z perspektywy budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz wzrost (scenariusz minimalny) lub spadek (scenariusz maksymalny) oszczędności inkrementalnych z perspektywy świadczeniobiorcy. Biorąc pod uwagę perspektywę płatnika publicznego w ramach analizy scenariuszy skrajnych rozważano zmianę następujących parametrów:

1)scenariusz minimalny:

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

2)scenariusz maksymalny:

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Uwzględniając perspektywę świadczeniobiorcy w ramach analizy scenariuszy rozważano zmianę następujących parametrów:

1)scenariusz minimalny:

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

2) scenariusz maksymalny:

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

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych Agencji.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lyrica (pregabalina) proponowane jest w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Przyjęto, że preparat Lyrica znajdzie się w nowej grupie limitowej i będzie dostępny dla pacjenta za odpłatnością ryczałtową. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym z założeniem, że pregabalina przejmie część udziałów w rynku gabapentyny. W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Lyrica w leczeniu bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na refundowane leki przeciwdrgawkowe stosowane w rozważanej populacji,

[redacted] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

[redacted] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. Nie stwierdzono uchybień wpływających to wiarygodność analizy.

6. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

generowany w trzecim roku finansowania przedmiotowego produktu leczniczego we wskazaniu „leczenie bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym”

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 52. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 53. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), 2013 (project do konsultacji) Wielka Brytania	Leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego u pacjentów dorosłych	- leczenie pregabalina jest refundowane w przypadku gdy początkowa terapia (amitryptylina, gabapentyna lub nortryptylina) nie przynosi efektów
NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2013 USA	Leczenie dorosłych cierpiących na ból nowotworowy	- pregabalina jest rekomendowana jako wspomagający lek przeciwbólowy w połączeniu z opioidami (dawka początkowa 50 mg 3 razy dziennie, docelowo 100 mg 3 razy dziennie, maksymalnie 600 mg dziennie w 2-3 dawkach podzielonych)
AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), 2011 USA	Terapia bólu przewlekłego	- rekomenduje się stosowanie pregabaliny w terapii II rzutu
AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), 2010 USA	Leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego	- pregabalina jest rekomendowana w leczeniu bolesnej polineuropatii oraz centralnym bólu neuropatycznym - potwierdzono skuteczność pregabaliny w leczeniu bóli neuropatycznych różnego rodzaju (z wyjątkiem neuralgii nerwu trójdzielnego) w dawce 150-600 mg/dzień - pregabalina charakteryzuje się lepszymi parametrami farmakokinetycznymi w porównaniu z gabapentyną. Skuteczność i tolerancja są porównywalne
NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), 2010 Wielka Brytania	Leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego u pacjentów dorosłych	- rekomenduje się doustne podanie pregabaliny w leczeniu I linii w dawce początkowej 150 mg dziennie, którą można stopniowo zwiększać do 600 mg dziennie w 2 dawkach podzielonych - pregabalina w połączeniu z amitryptyliną jest rekomendowana w leczeniu II linii
Greater Manchester & Cheshire Cancer Network, 2009 Wielka Brytania	Kontrola bólu, opieka paliatywna	- rekomenduje się pregabalina 75mg do 150 mg dziennie, po upływie od 3 do 7 dni, maksymalnie 300 mg dziennie jako terapię wspomagającą
CADATH (Canadian Agency for Drugs and Technologies In Health), 2009	Leki przeciwdrgawkowe, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i trójcykliczne leki przeciwdepresyjne w leczeniu bólu	- pregabalina jest rekomendowana jako terapia I rzutu w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego

	neuropatycznego	
Prescire 2006 Francja	Pregabalina, opieka ambulatoryjna	We Francji, pregabalina (Lyrica) jest dostępna od 2005 w leczeniu otwartym oraz zamkniętym we wskazaniu leczenie obwodowego bólu neuropatycznego i napadów częściowych u dorosłych, jednak dopiero w czerwcu 2006 roku podjęto decyzję o jej refundacji w wysokości 65% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Pokreślono jednak, iż skutki długiego stosowania pregabaliny nie są do końca poznane. Zwrócono również uwagę iż 2,5 razy wyższy koszt pregabaliny w porównaniu z gabapentyną nie jest uzasadniony

Odnaleziono 8 rekomendacji pozytywnych.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych oraz 3 rekomendacje negatywne.

Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS 2005	Lyrica 25, 75, 150 i 300 mg, kapsułki, opakowanie 56 Lyrica 25, 50, 100 i 200 mg, kapsułki, opakowanie 84 Lyrica 25, 50, 75, 100, 150, 200 i 300 mg, kapsułki, opakowanie 100	Lyrica (pregabalina) Wskazania: padaczka, ból neuropatyczny (Lyrica jest wskazana w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego u dorosłych) Zgoda na umieszczenie na liście leków refundowanych przez ubezpieczenia społeczne i na liście leków dopuszczonych do stosowania oraz w placówkach szpitalnych wg wskazań Stopa zwrotu: 65%
HAS 2007	Lyrica, kapsułki 25 mg 56 kapsulek, 84 kapsulek, 100 kapsulek Lyrica, kapsułki 50 mg, 84 kapsulek, 100 kapsulek Lyrica, kapsułki 75 mg, 56 kapsulek, 100 kapsulek Lyrica, kapsułki 100 mg, 84 kapsulek, 100 kapsulek Lyrica, kapsułki 150 mg, 56 kapsulek, 100 kapsulek Lyrica, kapsułki 200 mg, 84 kapsulek, 100 kapsulek Lyrica, kapsułki 300 mg, 56 kapsulek, 100 kapsulek	Wskazania: ból neuropatyczny (Lyrica jest wskazana w leczeniu obwodowego i ośrodkowego bólu neuropatycznego u dorosłych), padaczka, zaburzenie lękowe uogólnione Komitet Przejrzystości zaleca umieszczenie na liście leków refundowanych przez National Insurance i na liście leków dopuszczonych do zastosowania w szpitalach i przez różne służby publiczne we wskazaniu "ból centralny neuropatyczny u dorosłych" w dawkowaniu podanym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu Stopa zwrotu: 65%
PBAC 2011	Wyniki spotkania – pierwsze decyzje dotyczące braku rekomendacji	Pregabalina kapsułki 25 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg, ból neuropatyczny PBAC odrzucił propozycję z uwagi na niepewną efektywność kosztową Komentarz sponsora: Pfizer Australia potwierdza, że zatwierdzenie nowych metod leczenia bólu neuropatycznego jest trudne z uwagi na nieodłączną niepewność w dostępnych dowodach i zgadza się, że istnieje duża niezaspokojona potrzeba. W związku z tym, firma będzie nadal pracować z PBAC aby Lyrica była dostępna dla tej populacji pacjentów
PBAC 2012	Pregabalina, kapsułki, 25 mg, 75 mg, 150 mg and 300 mg, Lyrica	PBAC zaleca wpisanie na listę leków refundowanych pregabaliny w leczeniu opornego na leczenie bólu neuropatycznego nie kontrolowanego przez inne leki, na podstawie dopuszczalnej opłacalności w porównaniu z placebo u pacjentów nieusatsfakcjonowanych ze swojej obecnej ulgi w bólu PBAC zgadza się ze sponsorem, iż pregabalina była skuteczniejsza od placebo i nie gorszy niż amitryptylina / gabapentyna. PBAC przyznał trudności modelowania przyszłego wykorzystania i przyszłą opłacalność pregabaliny. PBAC zalecił umieszczenie pregabaliny na liście leków do przepisywania przez lekarzy, pielęgniarki w ramach wspólnych ustaleń, terapii kontynuowanej.

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

		Ograniczenie:oporny ból neuropatyczny nie kontrolowany przez inne leki Do przepisywania przez lekarzy w terapii kontynuowanej, gdzie leczenie i przepisywanie leku zainicjował lekarz
CED 2013	Pregabalina 25mg, 50mg, 75mg, 150mg, 300mg kapsułki	Z dniem 30 kwietnia 2013 r., Lyrica i wybrane marki generyczne pregabaliny są dostępne w Ontario Należy pamiętać, że kapsułki pregabaliny 225 mg (marka i generyki) nie są refundowane przez Ontario Public Drug Programs
NHS Scotland 2006	pregabalina 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg, 200mg i 300mg kapsułki	Pregabalina(Lyrica) nie jest zalecana do stosowania w NHS Scotland w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego u dorosłych Nie przedstawiono porównawczych badań klinicznych i kosztów efektywności. Dalsze kontrolowane dane są potrzebne w celu ustalenia jej miejsca w terapii u chorych opornych na leczenie lub nietolerancję leczenia farmakologicznego innymi lekami
NHS Scotland 2007	pregabalina 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg, 200mg, 225mg i 300mg kapsułki	Pregabalina(Lyrica ®) nie jest zalecanado stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu ośrodkowego bólu neuropatycznego u dorosłych W randomizowanym, kontrolowanym badaniu pregabalina była lepsza od placebo pod względem głównego kryterium skuteczności, średni wyn k bólu tygodniowego Producent nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej w celu uzyskania akceptacji przez SMC
NHS Scotland 2009	pregabalina 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg, 200mg i 300mg kapsułki	Pregabalina została przyjęta do ograniczonego stosowania w NHS Scotland w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego u dorosłych Dowody skuteczności klinicznej u pacjentów z obwodowym bólem neuropatycznym, którzy są oporni na leczenie, oparte są na otwartych, niekontrolowanych, badaniach bez randomizacji, z udziałem małych ilości pacjentów i różnych metodologii Pregabalina jest ograniczona do stosowania u pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej ulgi w bólu lub nie tolerują tradycyjnych zabiegów leczniczych pierwszej i drugiej linii dla obwodowego bólu neuropatycznego. Leczenie należy przerwać, jeżeli pacjent nie wykazał wystarczającej korzyści w ciągu 8 tygodni od osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki terapeutycznej
NHS Scotland 2012	Pregabalina roztwór doustny (Lyrica ®)	Pregabalina roztwór doustny (Lyrica ®) została przyjęta do ograniczonego stosowania w NHS Szkocji Wskazanie, w trakcie przeglądu: w leczeniu obwodowego i ośrodkowego bólu neuropatycznego u dorosłych, jako lek uzupełniający u dorosłych z napadami częściowymi z lub bez wtórnego uogólnienia i leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych u osób dorosłych Ograniczenie SMC: pregabalina roztwór doustny powinien być przepisywany tylko dla pacjentów, którzy mają trudności w polykaniu lub nie są w stanie połknąć tabletki Pregabalina ograniczona jest do stosowania u pacjentów z obwodowym bólem neuropatycznym,którzy nie osiągnęli odpowiedniej ulgi w bólu, lub nie tolerują konwencjonalnego leczenia pierwszą i drugą linią przy obwodowym bólu neuropatycznym. Leczenie należy przerwać, jeżeli pacjent nie wykazał wystarczającej korzyści w ciągu 8 tygodni od osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki terapeutycznej Pregabalina jest ograniczona do stosowania jako lek uzupełniający u dorosłych z napadami częściowymi z lub bez wtórnego uogólnienia. Leczenie może być rozpoczynane przez lekarzy, którzy posiadają odpowiednie doświadczenie w leczeniu padaczki i powinno być stosowane przede wszystkim u pacjentów, którzy nie uzyskali korzyści z leczenia starszymi lekami przeciwdrgawkowymi, takimi jak karbamazepina lub walproinian sodu, lub u których leki te są nieodpowiednie ze względu na przeciwwskazania, interakcje lub słabą tolerancję Pregabalina nie jest zalecana do stosowania w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych u osób dorosłych; firma nie dokonała zgłoszenia do SMC do stosowania w tym wskazaniu. Pregabalina roztwór doustny została przedstawiona jako biorównoważna dla kapsułek pregabaliny

HAS w 2005, 2007 roku wydał pozytywne rekomendacje w osniesieniu do Lyrica we wskazaniu ból neuropatyczny u dorosłych (refundacja na poziomie 65%). PBAC w 2011 wydał negatywną rekomendację dla przedmiotowego preparatu z uwagi na niepewną efektywność kosztową. W 2012 z kolei PBAC zalecił wpisanie preparatu Lyrica na listy refundacyjne we wskazaniu oporny ból neuropatyczny nie kontrolowany przez inne leki. W 2013 roku wydano pozytywną rekomendację refundacyjną CED (Kanada). W 2006 oraz 2007 roku wydano negatywną rekomendację dla leku przez NHS Scotland, z uwagi na brak porównawczych badań klinicznych oraz następnie braku wystarczającej analizy ekonomicznej. W 2009 roku pregabalina została przyjęta do ograniczonego stosowania przez NHS do stosowania u pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej ulgi w bólu lub nie tolerują tradycyjnych zabiegów leczenia pierwszej i drugiej linii dla

obwodowego bólu neuropatycznego. NHS w 2012 roku ponownie przyjął stosowanie Lyrica do ograniczonego stosowania w postaci roztworu doustnego.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 55. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące pregabaliny we wskazaniu ból neuropatyczny - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	Wielka Brytania	NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), 2013 (project do konsultacji)	+			leczenie II rzutu
	USA	NCCN (National Comprehensive Cancer Network), 2013	+			terapia wspomagająca w leczeniu opioidami
	USA	AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), 2011	+			leczenie II rzutu
	USA	AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), 2010	+			
	Wielka Brytania	NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), 2010	+			leczenie I linii oraz II linii (w skojarzeniu)
	Wielka Brytania	Greater Manchester & Cheshire Cancer Network, 2009	+			
	Kanada	CADATH (Canadian Agency for Drugs and Technologies In Health), 2009	+			leczenie I rzutu
	Francja	Prescire, 2006	+			
Rekomendacje refundacyjne	Francja	Haute Autorité de Santé (HAS), 2005	+			
	Francja	Haute Autorité de Santé (HAS), 2007	+			
	Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2011			+	
	Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2012		+		PBAC zaleca wpisanie na listę leków refundowanych pregabaliny w leczeniu opornego na leczenie bólu neuropatycznego nie kontrolowanego przez inne leki, na podstawie dopuszczalnej opłacalności w porównaniu z placebo u pacjentów nieusatysfakcjonowanych ze swojej obecnej ulgi w bólu
	Kanada	Committee to Evaluate Drugs (CED), 2013	+			
	Wielka	Scottish National Health Service (NHS),			+	

Brytania	2006				
Wielka Brytania	Scottish National Health Service (NHS), 2007			+	
Wielka Brytania	Scottish National Health Service (NHS), 2009		+		Pregabalina jest ograniczona do stosowania w pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej ulgi w bólu lub nie tolerują tradycyjnych zabiegów leczenia pierwszej i drugiej linii dla obwodowego bólu neuropatycznego. Leczenie należy przerwać, jeżeli pacjent nie wykazał wystarczającej korzyści w ciągu 8 tygodni od osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki terapeutycznej
Wielka Brytania	Scottish National Health Service (NHS), 2012		+		Pregabalina roztwór doustny powinien być przepisywany tylko dla pacjentów, którzy mają trudności lub nie są w stanie połknąć tabletki Pregabalina ograniczona jest do stosowania leku u pacjentów z obwodowym bólem neuropatycznym, które nie osiągnęły odpowiedniej ulgi w bólu, lub nie tolerują konwencjonalnego leczenia pierwszą i drugą linią przy obwodowym bólu neuropatycznym. Leczenie należy przerwać, jeżeli pacjent nie wykazał wystarczającej korzyści w ciągu 8 tygodni od osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki terapeutycznej

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

W celu spełnienia art. 24 ust. 2 pkt. 1 Ustawy o refundacji wnioskodawca przedstawił dokument, w którym oświadcza, że pomimo dołożenia należytej staranności podczas pozyskiwania danych na temat warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Lyrica (pregabalina) w innych krajach UE i EFTA, wnioskodawca nie może być uważany za gwaranta ich prawdziwości i wnosi o przyjęcie takiego oświadczenia jako właściwego dokumentu w rozumieniu art. 24 ust. 2 pkt. 1 Ustawy o refundacji.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 56. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Lyrica (pregabalina) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Konsultant Krajowy	„Skuteczność i bezpieczeństwo pregabaliny są bardzo dobrze udokumentowane w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych. W 2009 roku The Cochrane Collaboration opublikowała przegląd systematyczny zastosowania pregabaliny w bólu neuropatycznym. W przypadku dawki 600 mg/dobę skuteczność w zmniejszaniu bólu o co najmniej 50% we wszystkich rodzajach bólu neuropatycznego określona na NNT 3,9 (95% CI 3,1-5,1), a wobec bólu ośrodkowego 5,6 (95% CI 3,5-14).”	„Nie ma żadnych merytorycznych przyczyn, które wskazywałyby, że pregabalina nie powinna być finansowana ze środków publicznych.”	„Leczenie bólu neuropatycznego stanowi poważny problem terapeutyczny. Obecnie głównie stosowane leki takie jak opioidy, leki przeciwdepresyjne i przeciwpadaczkowe wykazują niedostateczną skuteczność. Stosowanie ich jest również ograniczone działaniami niepożądanymi. Pregabalina wykazuje znaczną skuteczność w leczeniu bólu neuropatycznego, poprawia jakość snu i ogólną jakość życia. Jest lekiem dobrze tolerowanym. Pregabalina bez wątplenia stanowi cenne uzupełnienie grupy leków stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych z procesem nowotworowym.”
Ekspert	„Skuteczność w leczeniu bólu neuropatycznego	„Brak przesłanek”	„Lek powinien być dostępny i refundowany u znacznej części u

Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym

	spowodowanego chorobą nowotworową, pochodzenia ośrodkowego oraz obwodowego. Szczególnie wysoka skuteczność w neuropatii spowodowanej cytostatykami oraz radioterapią.”		chorych z bólem neuropatycznym w przebiegu choroby nowotworowej.”
Ekspert	<p>„Jest to jeden z najczęściej stosowanych leków w leczeniu bólów neuropatycznych u chorych na nowotwory jak i w przebiegu innych chorób.</p> <p>Lek bardzo dobrze tolerowany. Szybko uzyskuje się dawki terapeutyczne. Lek wykazuje istotne działanie przeciwlękowe wykorzystywane podczas leczenia przeciwbólowego.</p> <p>Jest wymieniany w polskich wytycznych leczenia bólów nowotworowych w grupie leków uzupełniających, a także w wytycznych National Comprehensive Cancer Network NCCN.”</p>	<p>„Istnieje tańsza technologia o podobnej lub identycznej skuteczności – stosowanie gabapentyny.</p> <p>Gabapentyna, inny lek z grupy leków przeciwdrgawkowych wykorzystuje podobny mechanizm działania na kanały wapniowe i wykazuje prawdopodobnie niemal identyczną skuteczność, co pregabalina. Cena rynkowa gabapentyny dotychczas była niższa niż pregabaliny.</p> <p>Gabapentyna już obecnie podlega częściowej refundacji w omawianym wskazaniu. Gabapentyna w grupie leków przeciwdrgawkowych wskazywana jest, jako lek z wyboru w leczeniu bólów neuropatycznych u chorych na nowotwory złośliwe.”</p>	<p>„Jestem zwolennikiem refundacji pregabaliny w leczeniu bólów neuropatycznych u chorych na nowotwory złośliwe. Chociaż preparat byłby jednym z dwóch o podobnym mechanizmie działania i podobnej skuteczności to jednak chorzy / lekarze powinni mieć możliwość wyboru.</p> <p>Osobiście, w nasilonych bólach rozpoczynam leczenie od pregabaliny, która pozwala uzyskać stężenia terapeutyczne w krótszym okresie czasu (2 – 3 dni) wykazując jednocześnie działanie przeciwlękowe. Po tygodniu, jeśli uzyskuje się wyraźne efekty, kontynuuję leczenie gabapentyną, która jest tańsza, lepiej znana (dłuższa obecność na rynku, lepiej udokumentowana skuteczność), ale wymaga dłuższego okresu dobierania dawki.”</p>
Konsultant Wojewódzki	<p>Z mojego doświadczenia ze stosowaniem pregabaliny i przeglądu literatury wynika, że pregabalina jest przydatnym lekiem w leczeniu bólów neuropatycznych spowodowanych chorobą nowotworową (ze względu na cenę leku doświadczenie z jego stosowaniem jest niewielkie).</p> <p>Jest lekiem skuteczniejszym niż lek gabapentin (przedstawiciel leków przeciwdrgawkowych) oraz amitryptylina (trójcykliczny lek przeciwdepresyjny). (patrz: Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, Rana SP, Upadhya SP. A comparative efficacy of amitrypyline, gabapentin and pregabalina In neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. Am J Hosp Care. 2012 May;29(3):177-82).</p> <p>W praktyce chorzy z bólem nowotworowym najczęściej leczeni są opioidami. Pregabalina jest też skuteczna jako lek dodany do leków z grupy opioidów (np. oxycodone). (patrz: Garassino MC, Piva S, La Verde N, et al. Randomized phase II trial (NCT00637975) evaluating activity and toxicity of two different escalating strategies for pregabalina and oxycodone combination therapy for neuropathic pain in cancer patients. PLoS One. 2013;8(4):e59981).</p>		<p>W związku z powyższym refundacja pregabaliny we wskazaniu „Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym” wydaje się celowa.</p> <p>Refundacja powinna – moim zdaniem – obejmować leczenie drugiego rzutu, jako lek wspomagający przy braku skuteczności leków pierwszorzędowych „drabiny analgetycznej” czyli w II lub III stopniu.</p>
Konsultant Krajowy	1. Pregabalina jest lekiem wspomagającym leczenie bólu	Jedynym ograniczeniem, jakim mógłby zaistnieć może być koszt	Pregabalina powinna być finansowana ze środków

	<p>nowotworowego o potwierdzonych w dobrej jakości badaniach: dobrej tolerancji, rzadkich interakcjach z innymi lekami, hiperaddycyjnej skuteczności w połączeniu z opioidami. Jest to szczególnie istotne w przypadku pacjentów objętych opieką paliatywną-wyniszczonych, dotkniętych polipragmazją.</p> <p>2.Pregabalina należy obok gabapentyny do leków rekomendowanych w leczeniu bólu nowotworowego (ESMO 2012). Stosowanie obecnie refundowanych leków przeciwdrgawkowych (gabapentyna) nie jest metodą optymalną ze względu na konieczność stosowania bardzo wysokich dawek, skutkujących wysokim kosztem leczenia, działaniami niepożądanymi i pogorszeniem jakości życia. Efekt analgetyczny po pregabalinie jest znacznie szybszy (ok. 1 tydzień) niż po gabapentynie, dzie stopniowo podwyższa się dawkę leku (ok. 1 miesiąca). Należy dodać, że średni czas życia pacjenta objętego opieką paliatywną wynosi 3 miesiące.</p> <p>3.Łączne stosowanie pregabaliny z analgetykiem opioidowym w porównaniu do monoterapii którymkolwiek z tych leków prowadzi do obniżenia dawek obu leków, rzadszych działaniach niepożądanych i wyższej skuteczności takiej terapii, rzadziej występują bóle przebijające.</p>	<p>terapii, jeśli istotnie odbiegałyby od terapii alternatywnej. Dla porównania należałoby przyjąć dawki gabapentyny 2400mg oraz pregabaliny 300mg.</p> <p>Koszt terapii można odnieść także do kosztu leków opioidowych, w tym fentanyli stosowanych w leczeniu bólu przebijającego.</p>	<p>publicznych ze względu na udowodnioną skuteczność monoterapii oraz w połączeniu z analgetykiem opioidowym w leczeniu bólu nowotworowego, dobrą tolerancję oraz wysoką skuteczność. Zalecana jest przez uznane towarzystwa naukowe jako lek z wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego.</p>
--	---	---	---

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 21 maja 2013 r. dotyczy przygotowania na zasadzie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Lyrica (pregabalina), kapsułki twarde, 75 mg, 14 kapsulek (1 blistry po 14 kapsulek), Lyrica (pregabalina), kapsułki twarde, 75 mg, 56 kapsulek (4 blistry po 14 kapsulek), Lyrica (pregabalina), kapsułki twarde, 150 mg, 14 kapsulek (1 blistry po 14 kapsulek), Lyrica (pregabalina), kapsułki twarde, 150 mg, 56 kapsulek (4 blistry po 14 kapsulek); we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.

Deklarowany poziom odpłatności to ryczałt, [REDAKTOWANE]

W 2009 Rada Konsultacyjna rekomendowała finansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu bólu neuropatycznego, pod warunkiem ustalenia limitu na poziomie limitu cenowego dla gabapentyny. Rada Konsultacyjna decyzję uzasadniła podobną efektywnością kliniczną do innych leków w leczeniu bólu neuropatycznego, jest z kolei bardziej kosztowna.

Problem zdrowotny

Ból neuropatyczny związany jest z uszkodzeniem lub podrażnieniem układu nerwowego. Częstość występowania bólu neuropatycznego ocenia się na ok. 1% populacji (więcej u osób starszych), a ok. 7–8% populacji w Europie.

Światowym standardem leczenia bólu nowotworowego jest regularne podawanie „silniejszych” leków, kiedy „słabsze” przestają być skuteczne oraz kojarzenie różnych leków przeciwbólowych według schematu Światowej Organizacji Zdrowia.

Alternatywne technologie medyczne

Alternatywne technologie medyczne wskazywane przez ekspertów klinicznych to głównie opioidy, gabapentyna, amitryptylina, tramadol. Wnioskodawca jako komparator dla pregabaliny przedstawił gabapentynę, która jest refundowana w Polsce oraz rekomendowana przez większość zagranicznych zaleceń.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej pregabaliny w porównaniu z gabapentyną w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym.

Do analizy klinicznej włączone zostało jedno pierwotne randomizowane badanie kliniczne (Mishra 2012), porównujące pregabalinę z gabapentyną. Okres obserwacji wynosił 4 tygodnie. Badanie ocenione zostało za pomocą skali Jadad, uzyskując 4 punkty.

W grupie pacjentów leczonych pregabalina odnotowano mniejszy poziom nasilenia bólu niż w grupie otrzymującej gabapentynę, jak również mniejszy odsetek pacjentów, u których odnotowano ból przeszywający po 4 tygodniach obserwacji był w grupie otrzymującej PGB (3,3%) w porównaniu do grupy leczonej GBP (26,7%) (wyniki istotne statystycznie).

Szansa wystąpienia upośledzenia czucia (dyzestezja) w grupie pregabaliny stanowi 14% tej szansy w grupie gabapentyny (wynik istotny statystycznie). Prawdopodobieństwo wystąpienia bólu przeszywającego w grupie pregabaliny podawanej przez 3 tygodnie stanowiło 20% tego prawdopodobieństwa w grupie gabapentyny.

W obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowano zmniejszenie odsetka pacjentów z allodynią po 4 wizycie. Nieznacznie większy spadek odnotowano w grupie GBP (0,97%). Odnotowano w obu grupach terapeutycznych znaczący spadek pacjentów z bólem palącym po 4 tygodniach obserwacji. Nieznacznie mniej pacjentów z bólem palącym wystąpiło w grupie PGB (1,37%) w porównaniu do grupy leczonej GBP (1,47%).

Ocena sprawności pacjenta wg skali ECOG: po zakończeniu leczenia (wizyta 4) największą poprawę w punktacji w skali ECOG odnotowano w grupie leczonej PGB i była znamienne statystycznie w porównaniu do grupy leczonej GBP ($p=0,001$).

Ocena satysfakcji z leczenia wg skali GSS: poziom satysfakcji z leczenia był porównywalny pomiędzy grupami terapeutycznymi po 1 tygodniu leczenia. Po 4 wizycie największą poprawę w skali GSS zarejestrowano w grupie PGB.

Działania niepożądane występujące bardzo często (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Lyrica) to zawroty głowy oraz senność.

Bezpieczeństwo stosowania

Działania niepożądane występujące bardzo często (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Lyrica) to zawroty głowy oraz senność.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przedmiotem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności zastosowania produktu leczniczego Lyrica (pregabalina) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym. Porównywane interwencje stanowiły pregabalina i gabapentyna. Przeprowadzono analizę kosztów–konsekwencji oraz kosztów–użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy z uwzględnieniem [REDAKTOWANE] horyzontu czasowego. W wyniku

analizy podstawowej [redacted] przedstawiono parametr ICUR o wartości: [redacted]

[redacted] przedstawiono parametr ICUR o wartości: [redacted]

Przyjmując granicę opłacalności na poziomie 105 801 PLN/QALYG należy uznać, że stosowanie pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym w populacji dorosłych pacjentów leczonych paliatywnie stanowi strategię efektywną kosztowo w porównaniu do stosowania gabapentyny, gdy miarą efektu jest QALYG zarówno w odniesieniu do perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej. [redacted]

Niepewność wyników uwzględnionych w analizie wrażliwości [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lyrica (pregabalina) proponowane jest w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*. Przyjęto, że preparat Lyrica znajdzie się w nowej grupie limitowej i będzie dostępny dla pacjenta za odpłatnością ryczałtową. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym z założeniem, że pregabalina przejmie część udziałów w rynku gabapentyny. W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Lyrica w leczeniu bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na refundowane leki przeciwdrgawkowe stosowane w rozważanej populacji, [redacted]

[redacted] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

[redacted] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. Nie stwierdzono uchybień wpływających to wiarygodność analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie zgłoszono uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie zgłoszono uwag.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne są rekomendacjami pozytywnymi, jak również większość rekomendacji finansowych to głównie pozytywne bądź pozytywne z ograniczeniami.

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Piśmiennictwo

AHRQ 2008	Control of pain in adults with cancer. A national clinical guideline. SIGN. SIGN publication No. 106
AHRQ 2009	Alello-Laws L, Reynolds J, Deizer N, Peterson M, Ameringer S, Bakitas M: Putting evidence into practice: what are the pharmacologic interventions for nociceptive and neuropathic cancer pain in adults? Clin J Oncol Nurs. 2009 Dec; 13 (6): 649-55
AHRQ 2010	Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaan P, Jansen TS, Nurmkko T, European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010 Sep; 17 (9):1113-e88
AHRQ 2011	Health Care Association of New Jersey (HCANJ). Pain management guideline. Hamilton (NJ): Health Association of New Jersey; 2006 Jul 18. 23 p.
AHRQ 2011a	Colorado Division of Workers' Compensation. Chronic Pain disorder medical treatment guidelines. Denver (CO): Colorado Division of Workers' Compensation; 2011 Dec 27. 110 p.
CADATH 2009	Anticonvulsants, Serotonin- Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation, Technology Report HTA, Issue 116, January 2009
The Cochrane Collaboration 2012	Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I : Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults (Review), The Cochrane Library 2012, Issue 7
ESMO 2012	C. I. Ripamonti ¹ , D. Santini, E. Maranzano, M. Berti & F. Roila, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii139–vii154, 2012
EAPC 2012	Augusto Caraceni, Geoffrey Hanks, Stein Kaasa, Michael I Bennett, Cinzia Brunelli, Nathan Cherny, Ola Dale, Franco De Conno, Marie Fallon, Magdi Hanna, Dagny Faksvåg Haugen, Gitte Juhl, Samuel King, Pli Klepstad, Eivor A Laugsand, Marco Maltoni, Sebastiano Mercadante, Maria Nabal, Alessandra Pigni, Lukas Radbruch, Colette Reid, Per Sjogren, Patrick C Stone, Davide Tassinari, Giovambattista Zeppetella, for the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC): Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC, Lancet Oncol 2012; 13: e58–68
GMCCN 2009	Greater Manchester & Cheshire Cancer Network: PAIN & SYMPTOM CONTROL GUIDELINES, Palliative Care, 2009
NICE 2013	NICE clinical guideline, Draft for consultation: Neuropathic pain—pharmacological management: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings, June 2013
NICE 2010	Neuropathic pain : The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings, NICE clinical guideline 96, 2010
NICE 2011	Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin, NICE technology appraisal guidance 159, 2011
OHTAC 2009	SPINAL CORD STIMULATION FOR THE MANAGEMENT OF NEUROPATHIC PAIN: OHTAC RECOMMENDATIONS (2004/5), OHTAC 2009 Progress Report
SIGN 2008	Control of pain in adults with cancer, A national clinical guideline: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2008
NCCN 2013	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Adult Cancer Pain, Version 2.2013
Szczeklik A. 2011	Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011, Postępowanie w wybranych objawach chorobowych , Medycyna Praktyczna 2011
Krzemieniecki K, 2008	Leczenie wspomagające w onkologii, Termedia 2008
CED 2013	Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs and Indications, Ministry of Health and Long-Term Care Exceptional Access Program, Ontario 2013
HAS 2005	Haute Autorité de santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, LYRICA, France 2005
HAS 2007	Haute Autorité de santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, LYRICA, France 2007
PBAC 2005	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, JULY 2005 PBAC OUTCOMES – POSITIVE RECOMMENDATIONS, Australia 2005
PBAC 2011	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, MARCH 2011 PBAC MEETING OUTCOMES - "1st time" decisions not to recommend, Australia 2011
PBAC 2011	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, MARCH 2012 PBAC MEETING OUTCOMES – Positive Recommendations, Australia 2011
PBAC 2012	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, Product: Pregabalin, Australia 2012
SMC 2006	Scottish Medicines Consortium, pregabalin (Lyrica) (No. 339/06), Statement of Advice, Scotland 2006
SMC 2006	Advice following an Independent Review Panel (IRP), Pregabalin, Scotland 2006
SMC 2007	Pregabalin No. (389/07), Scotland 2007
SMC 2009	Pregabalin, Scotland 2009

SMC 2012	Product Update pregabalin oral solution (Lyrica®) (No:765/12), Scotland 2012
Prescire 2006	Prescire, PRÉGABALINE: REMBOURSABLE AU PRIX FORT, France 2006
Institut 2013	Arcana [REDACTED]: Analiza problemu decyzyjnego pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym, Kraków 2013
Institut 2013	Arcana [REDACTED]: Analiza efektywności klinicznej pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym, Kraków 2013
Institut 2013	Arcana [REDACTED]: Analiza ekonomiczna preparatu Lyrica® (pregabalina) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym, Kraków 2013
Institut 2013	Arcana [REDACTED] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Lyrica® (pregabalina) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym, Kraków 2013
Institut 2013	Arcana [REDACTED], Kraków 2013

Korespondencja

1.	Korespondencja z NFZ: AOTM-DS-4350-3(13)/[REDACTED]/2013
2.	Korespondencja z MZ: pisma o sygnaturach: MZ-PLR-460-18645-2/[REDACTED]/13; MZ-PLR-460-18855-4/[REDACTED]/13; AOTM-DS-4350-3(12)/[REDACTED]/2013; MZ-PLR-460-18643-2/[REDACTED]/13
3.	Korespondencja z firmą Pfizer Polska Sp. z o.o.: pisma z dnia 24.06.2013r. (2 pisma)
4.	Opinia Konsultanta Krajowego z dnia 10.07.2013 r.
5.	Opinia Konsultanta Wojewódzkiego z dnia 08.07.2013 r.
6.	Opinia Eksperta [REDACTED] z dnia 04.07.2013 r.
7.	Opinia Eksperta [REDACTED] z dnia 01.07.2013 r.
8.	Opinia Konsultanta Krajowego z dnia 01.07.2013 r.

14. Załączniki

- Zal. 1. Charakterystyka Produktu Leczniczego pregabalina (Lyrica)
- Zal. 2. S. Mishra et al. A Comparative Efficacy of Amitriptyline, Gabapentin, and Pregabalin in Neuropathic Cancer Pain: A Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study, India 2012
- Zal. 3. Instytut Arcana 2013, [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym, Kraków 2013
- Zal. 4. Instytut Arcana 2013, [REDACTED] Analiza efektywności klinicznej pregabaliny (Lyrica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym, Kraków 2013
- Zal. 5. Instytut Arcana 2013, [REDACTED] Analiza ekonomiczna preparatu Lyrica® (pregabalina) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym, Kraków 2013
- Zal. 6. Instytut Arcana 2013, [REDACTED] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Lyrica® (pregabalina) w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym, Kraków 2013
- Zal. 7. Instytut Arcana 2013, [REDACTED] [REDACTED] Kraków 2013
- Zal. 8. Niezgodności (przedstawione przez AOTM) przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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